

**DIE WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN
BEI ORTHOSTATISCHEN
REGULATIONSSTÖRUNGEN**

Volkhard Ulbert

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0022

AUS DEM LABORATORIUM FÜR KLINISCHE ELEKTROENCEPHALOGRAFIE (Prof. Dr. Johann KUGLER) DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN (Prof. Dr. A. SCHRADER)

DIE WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN
BEI ORTHOSTATISCHEN REGULATIONSSTÖRUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Volkhard ULBERT

aus

München

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1974



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN HERZLICHER DANKBARKEIT

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	EINFÜHRUNG	1
1.	Pathophysiologische Grundlage des Orthostasesyndroms	1
2.	Therapie mit Dihydroergotamin	3
3.	Das Elektroencephalogramm	4
II.	PROBLEMSTELLUNG	8
III.	METHODE	10
1.	Der Versuchsablauf	10
2.	Versuchspersonen	11
3.	Anamnese	14
4.	Zeit und Raum	14
5.	Das Elektroencephalogramm	15
6.	Das Okulogramm	15
7.	Die Atemtätigkeit	15
8.	Das EKG	15
9.	Der Blutdruck	16
10.	Unbeabsichtigte Weckreize	16
11.	Die Auswertung	16
12.	Versuchsdauer	18
IV.	STATISTISCHE METHODE	19
1.	Die Mittelwerte	19
2.	Standardabweichung und Standardfehler	20
3.	t-Verteilung	20
V.	MATERIAL	22

VI.	ERGEBNISSE	23
1.	Untersuchungsergebnisse einzelner Versuchspersonen	23
1.1.	EEG-Kurven mit graphischer Darstellung	23
1.2.	Orthostatische Kreislauffunktionsprüfung	32
2.	Untersuchungsergebnisse aller Versuchspersonen in Mittelwerten und graphischen VerlaufsDarstellungen . .	34
2.1.	Symptomatik	34
2.2.	EEG und Kreislauf	36
2.2.1.	Schlaf tiefe	36
2.2.2.	Augenbewegungen	40
2.2.3.	Atmung	41
2.2.4.	Puls	42
2.2.5.	Blutdruck	43
2.3.	EEG und Labilitätszeichen	44
2.4.	Stehversuch nach SCHELLONG	47
2.4.1./2.4.2.	Diastolisches und systolisches Blutdruckverhalten	47
2.4.3.	Die Mittelwerte der Blutdruckamplituden im Stehversuch	49
2.4.4.	Die Mittelwerte der Herzfrequenz . . .	51
2.5.	Tabellen VI, VII, VIII	53-55
VII.	DISKUSSION	56
1.	Der pharmakodynamische Einfluß von DHE im Elektroencephalogramm	56
2.	Verteilung von Normvarianten und Labilitätszeichen im EEG der Orthostatiker	61
3.	Pathophysiologie und Pathogenese der orthostatischen Fehlregulationen . . .	62
4.	Die Wirksamkeit von DHE auf den Kreislauf im Literaturvergleich	68
5.	Methodische Kritik	71
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	76
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	79

I. E I N F Ü H R U N G

1. Pathophysiologische Grundlage des Orthostasesyndroms

Dem orthostatischen Symptomenkomplex (88) liegt eine zentrale und periphere Kreislaufregulationsstörung zugrunde. Bei raschem Wechsel vom Liegen zum Stehen versackt das Blut in peripheren Gefäßen (5, 8, 9, 33, 43, 46, 79, 80, 97, 116, 117): Der hydrostatische Druck der Blutsäule bei aufrechter Körperhaltung erhöht den Venendruck unterhalb der Indifferenzebene (79, 82, 95), insbesondere die oberflächlichen Venen und Venolen (8, 33, 42, 80) der unteren Extremitäten werden gedehnt, das Blutvolumen in ihnen nimmt zu, das Blut "versackt". Der venöse Reflux zum Herzen wird verlangsamt (50, 93), die aktive Blutmenge verringert (40, 88, 93, 119), der Füllungsdruck und damit das Füllungsvolumen des Herzens gesenkt (95). Dadurch vermindert sich das Herzminutenvolumen (80, 94, 95). Der systolische Blutdruck fällt leicht ab (93).

In dieser Phase die Homöostase von Herzminutenvolumen und arteriellem Mitteldruck in der Orthostase zu sichern, ist die entscheidende Regulationsaufgabe des venösen Kreislaufschenkels. Die Restblutmenge im Herzen (95) und das mobilisierbare (117) intrathorakale Reserveblutvolumen dienen der Überbrückungsfunktion. Bauch- und Beinmuskulatur werden kompensatorisch kontrahiert (9, 11, 17, 53, 80, 83, 86, 89, 123, 128). Reflektorisch setzt nach einer vorübergehenden Abnahme des arteriellen Mitteldrucks und der Pulsamplitude (95) mittels Pressorezeptoren (129) ein überhöhter Sympathikustonus ein (54, 62, 93, 101, 114, 120). Er steigert kompensatorisch Herzkraft und Herzfrequenz

und damit das Herzminutenvolumen (94). Das Renin-Angiotensin-System wird aktiviert, Aldosteron und antidiuretisches Hormon werden vermehrt ausgeschüttet (123). Sympathicotone Vasokonstriktion auf der arteriellen Seite führt zu einer Zunahme des peripheren Widerstandes, der einem Blutdruckabfall entgegenwirkt (40, 93). Mit dieser Gegenregulation ist ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks verbunden, der das Herzminutenvolumen erneut verringert (95).

Geringe Gesamtblutmenge, kleines Herz (80, 95) und die phylogenetische Tonusschwäche der Venen der unteren Extremitäten begrenzen die Kompensationsmöglichkeiten beim Orthostatiker erheblich. Wenn die Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen und es zu andauernder Tachykardie und ausgeprägter Amplitudenverkleinerung durch stetigen diastolischen Blutdruckanstieg mit mehr oder weniger unverändertem bzw. nur gering steigendem systolischen Druck oder langsam zunehmendem Abfall des diastolischen und systolischen Blutdrucks kommt, so spricht man vom orthostatischen Syndrom (80). DELIUS (26) unterscheidet nach dem Verhalten des diastolischen Druckes im Stehen hyper- und hypo-diastolische Regulationsstörungen. Übergänge von der ersten zur zweiten Form sowie Kombination beider kommen vor. Beide Reaktionslagen können zur Zentralisation (30) und damit zum orthostatischen Kollaps führen (25, 50, 80, 95, 101, 111).

Schwindel, Schweißausbruch, Schwarzwerden vor den Augen ('black out') und kardiale Sensationen sind die akuten Symptome (80, 113, 115, 125, 126). Verminderte Leistungsfähigkeit, abnorme Ermüdbarkeit und erhöhtes Schlafbedürfnis (34, 55, 122) gehören u.a. zum weiteren Beschwerdebild dieser Krankheit. Ihre weitgehende Ungefährlichkeit - im angelsächsischen Schrifttum wird diese Kreislaufstörung als

spezielles Krankheitsbild nicht einmal aufgeführt (99) - verleitet allzu oft Arzt und Patient, keine Therapie durchzuführen.

Ohne gezielte Therapie sind diese "gesunden" Kreislaufinvaliden (80) jedoch wegen ihrer verminderten körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit in der Selbstverwirklichung ihrer Persönlichkeit eingeschränkt und in einer leistungsbetonten Gesellschaft ständig in ihrem sozialen Status gefährdet.

2. Therapie mit Dihydroergotamin

In die Therapie dieser labilen Kreislaufdysregulationen wurden in den letzten Jahren in zunehmendem Maße die dihydrierten Mutterkornalkaloide eingeführt (7, 24, 34, 35, 54, 56, 80, 81, 88, 101). Bei dem in dieser Versuchsreihe verwandten Dihydergot⁺ handelt es sich um ein halbsynthetisches Derivat der Mutterkornalkaloide, ein methansulfonsaures Dihydroergotamin (DHE), das durch Hydrierung einer Doppelbindung im Lysergsäureanteil des Ergotamins gewonnen wird (121). ROTHLIN (108) konnte 1949 das hämodynamisch entgegengesetzt wirkende DHE mit seinem zentralen wie peripheren Effekt (33, 49) in seinem Wirkungsmechanismus aufklären. DHE wirkt einerseits sympathikoadrenolytisch und dämpft zentral pressosensible Kreislaufreflexe (105), andererseits tonisiert es deutlich die peripheren Gefäße (85, 96, 98), vor allem auch die venösen, durch seinen Angriffspunkt an der glatten Muskulatur der Gefäße (9, 49, 96, 103, 104, 105, 107).

⁺ Hersteller: Sandoz AG, Nürnberg

Die zentrale, sedative Wirkung der Mutterkornalkaloide (112) bezieht sich nicht nur auf die Kreislaufreflexe, sondern auch auf motorische und psychische Erregungszustände (105). Im Gehirn ließ sich nach intravenöser Gabe dihydrierter Mutterkornalkaloide selbst mit sehr empfindlichen biologischen Nachweismethoden kein Alkaloid nachweisen (107). Dies spricht für eine gute Wirksamkeit der Blut-Liquor-Schranke gegenüber den Mutterkornalkaloiden. Sie ist aber nicht absolut, da nach enteraler wie parenteraler Applikation von DHE zentralnervöse Wirkungen mit Sicherheit beobachtet werden konnten (106, 107). Stoffwechselveränderungen und pharmakologische Einwirkungen beeinflussen im allgemeinen die elektrischen Hirnaktivitäten (31, 70), die mit Hilfe der Elektroencephalographie aufgezeichnet werden können.

3. Das Elektroencephalogramm

Als erster beschrieb BERGER (13, 14) in seinen Untersuchungen über das "Elektrenkephalogramm des Menschen" elektrische Potentialdifferenzen an der Hirnrinde (1). Der Ort, die räumliche Ausdehnung und Richtung der Spannungsgeneratoren bestimmen die Potentialverteilung der von Ganglienzellgruppen stammenden Makrorhythmen (70). Sie bewegen sich im Bereich von millionstel Volt und müssen mit geeigneten Elektroden von der Kopfoberfläche abgegriffen und anschließend genügend verstärkt werden (31, 70). Das Gehirn stellt elektrophysikalisch gewissermaßen einen inhomogenen Volumenleiter mit komplexen elektrischen Feldquellen dar (91), bei deren Aufzeichnung in den Kurven des Elektroencephalogramms (EEG) Formelemente erscheinen, die sich nach bestimmten Kriterien beschreiben und definieren lassen.

Diese Graphoelemente und ihr zeitliches und topographisches Verhalten bilden die Basis der EEG-Diagnostik (31). Das klassische Bild zeichnet sich durch einen von Individuum zu Individuum wohl verschiedenen, aber im gleichen Subjekt weitgehend konstanten und stabilen parietooccipitalen Alpha-Rhythmus aus. Alpha-Wellen stellen eine Ruhetätigkeit des Gehirns dar. Bezüglich Amplitude, Frequenz, Modulation und Lokalisation des Alpha-Rhythmus sowie der relativen Ausprägung der Theta- und Beta-Komponenten besteht aber eine starke interindividuelle Variabilität (14, 31, 37, 45, 70). Vigilitätsgrad bzw. Bewußtseinszustand verändern das morphologische Bild des EEG besonders deutlich (70).

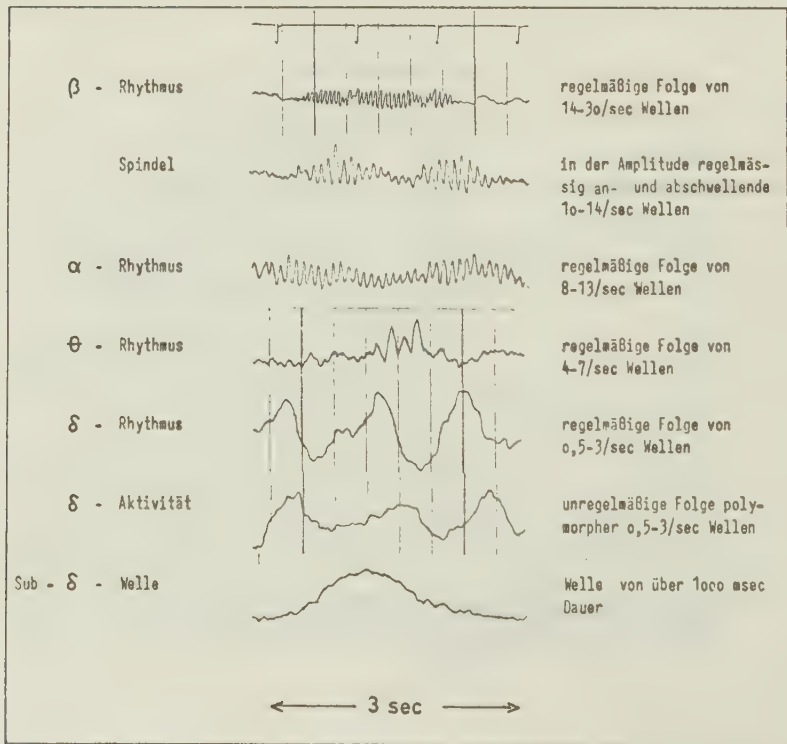
Tabelle I. Wellenarten des EEG

Bezeichnung	Dauer	Frequenz
Sub - δ	über 1000 msec	< 0,5/sec
δ	250-1000 msec	0,5- 3 /sec
θ	125- 250 msec	4 - 7 /sec
α	75- 125 msec	8 -13 /sec
β	35- 75 msec	14 -30 /sec
γ	unter 35 msec	> 30 /sec

Wellen mit Frequenzen unter 7/sec werden allgemein als langsam, solche über 14/sec als schnell bezeichnet.

Bei Abkehr von der Außenwelt, ungerichteter Aufmerksamkeit (geistiger Entspannung) wird der corticale Tonus auf ein mittleres Erregungsniveau eingestellt. Elektroencephalographischer Ausdruck ist eine sogenannte Synchronisation: Frequenzverlangsamung und Amplitudenzunahme (38, 59). Von Desynchronisation spricht man, wenn die Frequenz der Wellen rascher wird und ihre Höhe abnimmt. Im allgemeinen unterscheidet man im EEG folgende Arten und Formen von Wellen: Tabelle I und II nach DUMERMUTH.

Tabelle II. Wellentypen des normalen EEG



Der Alpha-Rhythmus ist die unter Standardbedingungen visuell am leichtesten (70) zu beurteilende regelmäßige Tätigkeit und hat daher die größte diagnostische Bedeutung.

Die Amplitude der Alpha-Wellen beträgt im Mittel 50 μ V. Sie kann zwischen 10 und 150 μ V schwanken. Die raschere Tätigkeit hat in der Regel kleinere Amplituden.

Mit einer Verlangsamung zum Theta- oder Delta-Bereich ist meist eine Amplitudenvergrößerung verbunden.

II. PROBLEMSTELLUNG

Corticale Rhythmusveränderungen bei ergotroper und trophotroper Auslenkung bzw. polaren Aktivitätsschwankungen in den reticulären Hirnstammstrukturen im Sinne einer Aktivierung oder Dämpfung sind mit den jeweiligen vegetativen Kollektivreaktionen gekoppelt (AKERT, KOELLA, HESS jun.; CASPERS und WINKEL; CASPERS; zit. nach KRUMP et al., 67). Die positive Korrelation zwischen dem Vorkommen hirnelektrischer Störungen und einer konstanten dynamischen Labilität des Blutdruckregelsystems stellten KRUMP, MECHELKE, GERARDY und KUHN (67) fest.

Doch nicht nur autonome Störungen verändern das EEG, sondern auch Medikamente, die den Stoffwechsel der Strukturelemente des ZNS und damit deren bioelektrische Begleitphänomene beeinflussen. Diese Änderungen im Ablauf der EEG-Kurven erlauben in gewissen Grenzen Rückschlüsse auf die Art und den Grad der Wirkung sowie den Angriffspunkt von Pharmaka (70).

Es war zu vermuten, daß aufgrund der Ergebnisse von ROTHLIN (107, 109) DHE einen zentralen Effekt mit diencephalem Angriff entfaltet, der mit einer Abnahme der Labilität des EEG gekoppelt ist. Weiter war zu erwarten, daß bei der Analyse des EEG die Änderung der Funktionslabilität des Elektroencephalogramms an der Streuung der Alpha-Wellendauer um den Mittelwert erkennbar wird.

Bei jungen Erwachsenen mit Orthostaseneigung sollte geprüft werden, ob ein Effekt des DHE erfassbar wird und graphisch dargestellt werden kann.

Synchrone Aufzeichnung von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung sowie ein modifizierter Stehversuch nach SCHELLONG (111) sollten eine vergleichbare Basis zu bisher gewonnenen Kreislaufbefunden verschiedener Autoren ergeben.

III. M E T H O D E

Die Versuche an den einzelnen Personen mit Orthostase-
neigung wurden in einem doppelten Blindversuch geplant
und so angeordnet, daß Placebo- und Wirkstoffvergleiche
möglich wurden. Bei einem Teil der Versuchspersonen - 5 -
erfolgte zuerst die Gabe des Placebo und im zweiten Ver-
such des Wirkstoffes. Bei einem anderen Teil der Ver-
suchspersonen - 8 - erfolgte zuerst die Gabe des Wirk-
stoffes und später des Placebo.

1. Der Versuchsablauf war bei jeder Person gleich. Ei-
ne Versuchseinheit bestand aus Orthostasetest, Versuch A
und Versuch B.

Orthostasetest

Stehversuch modifiziert nach SCHELLONG (111) zur Kontrol-
le der Überweisungsdiagnose Orthostasesyndrom: Zehn Mi-
nuten Liegen, dabei nach einer, nach fünf und nach zehn
Minuten jeweils Puls- und Blutdruckkontrolle, dann akti-
ver Lagewechsel und 20 Minuten freies, ruhiges Stehen mit
zwei-minütiger Puls- und Blutdruckkontrolle.

Um mögliche Nachwirkungen des Stehversuches (Kollaps) ab-
klingen zu lassen, wurde Versuch A erst einige Tage spä-
ter durchgeführt.

Versuch A

Teil I 7.50 Uhr Polygraphische Ableitung des EEG auf
8 Kanälen im Liegen, synchrone Aufzeichnung des EKG (zum

Bestimmen der Pulsfrequenz), des Blutdrucks, der Atmung und des Okulogramms.

8.00 Uhr Ende der ersten Ableitungsperiode.

Teil II 8.00 Uhr Intramuskuläre Injektion der Ampulle "a" in den rechten Oberschenkel.

8.05 Uhr Kontinuierliche Aufzeichnung von EEG, EKG, Blutdruck, Atmung und Okulogramm im Liegen.

8.30 Uhr Ende der zweiten Ableitungsperiode.

Teil III 11.00 Uhr Erneute Aufzeichnung von EEG, EKG, Blutdruck, Atmung und Okulogramm im Liegen, um den ausklingenden Effekt der Injektion zu erfassen.

11.20 Uhr Ende der dritten Ableitungsperiode.

Teil IV Stehversuch nach SCHELLONG (modifiziert) unmittelbar an Teil III anschließend. Zehn Minuten Liegen, aktiver Lagewechsel, 20 Minuten freies, ruhiges Stehen; dabei in zwei-minütigen Abständen Puls- und Blutdruckkontrolle.

Versuch B

wurde nach einem Intervall von ein bis zwei Wochen analog Versuch A mit Ampulle "b" durchgeführt.

2. Jede Versuchsperson erhielt eine fortlaufende Nummer, die mit der Versuchsnummer und der Ampullennummer übereinstimmte. Die Ampullen waren ausschließlich mit einer Zahl und "a" oder "b" beschriftet, wobei jede Ziffer in der Kombination mit je einem der beiden Buchstaben vorhanden war. Für Versuch A wurden nur die mit "a", für Versuch B die mit "b" bezeichneten Ampullen verwandt. Weder den Versuchspersonen noch dem Untersucher war bekannt, ob

Tabelle III. Übersicht über Versuchspersonen mit Schlüssel des Doppelblindversuchs

Laufende Nr.	Signatur	Alter	Geschlecht	1. Injektion Amp. Nr.	2. Injektion Amp. Nr.	Dosis	Wirkstoff	Placebo
VP 1	RA. Ma.	26	♂	1a	1b	1 ml 1 ml	+	+
VP 2	WA. Fr.	18	♀	2a	2b	1 ml 1 ml	+	+
VP 3	ME. He.	21	♂	3a	3b	1 ml 1 ml	+	+
VP 4	SC. Ro.	23	♂	4a	4b	1 ml 1 ml	+	+
VP 5	TH. Br.	27	♀	5a	5b	1 ml 1 ml	+	+
VP 6	KR. We.	20	♂	6a	6b	1 ml 1 ml	+	+
VP 7	HL. Ka.	20	♂	7a	7b	1 ml 1 ml	+	+
VP 8	UE. He.	20	♂	8a	8b	1 ml 1 ml	+	+
VP 9	EA. Er.	20	♂	9a	9b	1 ml 1 ml	+	+
VP 10	MÜ. JÜ.	20	♂	10a	10b	1 ml 1 ml	+	+
VP 11	SC. Of.	21	♂	11a	11b	1 ml 1 ml	+	+
VP 12	BA. He.	22	♂	12a	12b	1 ml 1 ml	+	+
VP 13	HA. Ch.	16	♀	13a	13b	1 ml 1 ml	+	+

es sich bei den Injektionen um Placebo oder die Wirksubstanz handelte. Die Versuchspersonen wußten, daß eine der beiden Injektionen ohne Wirkstoff sein würde (Tabelle III).

3. Anamnese

Zu Beginn der ersten Versuchsreihe wurde eine auf das Orthostasesyndrom bezogene Anamnese sowie ein kurzer Allgemeinbefund erhoben und in Fragebogen systematisch eine Reihe von Angaben der Untersuchten notiert (Tabelle IV).

4. Zeit und Raum

Die Versuche wurden vom 25.9.1968 bis 11.10.1969 in der Regel zur gleichen Tageszeit zwischen 7.00 und 13.00 Uhr durchgeführt. Die Versuchspersonen waren angehalten, ihr Frühstück wie gewohnt einzunehmen, doch nach Möglichkeit auf Kaffee und Alkohol zu verzichten.

Für die Untersuchungen stand das EEG-Labor der elektroencephalographischen Abteilung der Neurologischen Klinik der Universität München zur Verfügung.

Die Elektroencephalogramme wurden in einem geräuscharmen, schwach abgedunkelten, mit durchschnittlich 24° C gleichmäßig temperierten Raum aufgenommen. Auf einer festen, gepolsterten Liege konnten die Untersuchten bequem auf dem Rücken liegen. Den Kopf stützte eine Nackenrolle, damit die occipitalen Elektroden während des Versuches freilagen. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, sich körperlich und geistig weitgehend zu entspannen.

Vom Platz des Versuchsleiters waren die Versuchspersonen und sämtliche Geräte gut zu überschauen.

5. Das Elektroencephalogramm (EEG) wurde mit einem zwölfkanäligen HELDIG-Neuroskriptgerät aufgenommen. Acht Kanäle zeichneten die Gehirnströme, das EEG, auf, je einer das Okulogramm, die Atmung, das Elektrokardiogramm und den Blutdruck.

Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec, ein Zeigerausschlag von 6 mm entsprach einem Eichimpuls von 50 μ V.

Für die EEG-Ableitung wurden chlorierte Silberstiftelektroden (Typ Ediswan) mit einer in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Leinenhülle verwandt. Mit einer weichen Elektrodenhaube aus Gummibändern wurden die in paramedianen, bipolaren Längsreihen aufgesetzten Elektroden frontal, praezentral, zentral, parietal und occipital nach dem von JASPER (60) und KORNMÜLLER (65) vorgeschlagenen Schema fixiert. Um den Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Haut zu verringern, wurde an den Auflagestellen eine Leitpaste in die Haut eingerieben (70).

6. Im Okulogramm (OG) werden rasche (REM = rapid eye movements) und langsame, pendelnde Bulbusbewegungen (SEM = slow eye movements) unterschieden.

Über zwei ringförmige Klebeelektroden in den lateralen Augenwinkeln wurden die Bewegungen der Bulbi registriert.

7. Die Atemtätigkeit wurde über einen dem Abdomen aufliegenden Quetschkondensator der Fa. Hellige aufgezeichnet.

8. Das EKG, abgeleitet von beiden Handgelenken (I. Ableitung nach Einthoven), diente zum Bestimmen der Herzfrequenz. Sie wurde für jede Minute ausgezählt und an entsprechender Stelle in der EKG-Kurve vermerkt.

9. Der Blutdruck (RR) wurde in regelmäßigem Abstand von 5 Minuten mit dem Blutdruckautomaten der Firma HELIGE gemessen.

10. Unbeabsichtigte Weckreize während des Versuchablaufs wurden in der Kurve vermerkt.

11. Die Auswertung der Elektroencephalogramme übernahm ein einzelner Arzt. Alter und Geschlecht der Versuchspersonen waren ihm bekannt. Die Vigilanz wurde in einer von KUGLER (70) modifizierten Stadieneinteilung nach LOOMIS (76,77) (Tabelle V) bestimmt. Die Unterteilung der Kurven in 40-Sekunden-Perioden erleichterte das visuelle Auswerten (bei einer Registriergeschwindigkeit von 15 mm/sec entsprechen zwei gegenüberliegende Seiten einer EEG-Kurve 40 Sekunden).

Analog den Angaben für die Schlafstadien in allen aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen wurden die raschen und langsamen Augenbewegungen (REM und SEM) ausgewertet und mit Indexzahlen ausgedrückt. Dabei wurde die Häufigkeit dieser Bewegungen in Werten geschätzt, die sich entsprechend einem Prozent-Zeitindex verhalten. 10 entspricht 100 % der Zeit, also kontinuierlich vorhandenen Bewegungen, 5 entspricht 50 % und null besagt, daß entsprechende Augenbewegungen in diesem Zeitintervall fehlten. Puls- und Atemfrequenz wurden pro Minute ausgezählt.

Die Schätzwerte für die Vigilanz, die Indexzahlen für REM und SEM, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und die Blutdruckwerte wurden dann für jeden Versuch einzeln in einer Verlaufskurve graphisch dargestellt. Aus den so erhaltenen graphischen Bildern der einzelnen Versuchsabläufe wurden Mittel-

werte errechnet und ebenfalls graphisch aufgezeichnet, um einen Vergleich der Ergebnisse nach Dihydroergotamin mit denen nach Placebo numerisch zu ermöglichen.

Tabelle V.

Übersicht über Schlafstadieneinteilung verschiedener Autoren mit EEG-Muster (nach KUGLER)

STADIENBEZEICHNUNG							EEG - MUSTER	
Recht-schaffen	GIBBS	DEMENT Frz. Aut.	LOOMIS	VERHALTEN		ROTH	FÜHRENDES KENZ.	REAKTION
W	very slight sleep	I	A	Wachheit	A ₀	1	Normvariante	Lidschlußeffekt
1			B	Ermüdung	A ₁ A ₂		α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
				Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂		flache θ σ klein σ hoch	fehlt Vertex - Wellen
2	light s.	II	C	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe θ, 30 % t hohe θ, 50 % t hohe θ, 80 % t	K - Komplex
3	moderately deep s.	III	D	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ, 30 % t δ, 50 % t δ, 80 % t	breite K-Kompl. δ - Aktivität
4	very deep s.	IV	E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
REM	early morning s.	V		Periode d. Augen-bewegungen			A ₁ - B ₂ Augenbewegungen	fehlt (B ₀) oder Vertex Wellen

¹/REM = rapid eye movements

12. Versuchsdauer

In 26 Versuchen wurden insgesamt 52 voneinander getrennte EEG-Kurven mit einer Gesamtlänge von 1,1 km registriert. Im Durchschnitt betrug der Zeitaufwand für die Vorbereitung eines gesamten Versuches 30 Minuten, der einzelnen Ableitung 20-25 Minuten und der Abschlußarbeiten 15 Minuten. Der Orthostase-Stehetest am Ende jeder Versuchsreihe beanspruchte weitere 25 Minuten.

IV. STATISTISCHE METHODE

Die Prüfung der Kreislauffeffekte und der entsprechenden Wirkungsunterschiede zwischen Verum und Placebo auf Signifikanz erfolgte über folgende Formeln:

1. Die Mittelwerte wurden arithmetisch errechnet aus:

$$(1) \quad M_x = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \quad \text{und}$$

$$(2) \quad M_x = \frac{\sum_k x_k f_k}{N}$$

darin bedeuten

M_x = arithmetisches Mittel aller Werte X

$\sum_{i=1}^N$: daß alle X-Werte mit dem Index i von i = 1 bis i = N addiert werden sollen

N = Anzahl der Werte/Versuchspersonen

$x_k f_k$ = Trefferzahl (x_k) mit den jeweils auf sie entfallenden Häufigkeiten (f_k) multipliziert.

2. Standardabweichung und Standardfehler ergaben sich aus:

$$(3) \quad s = + \sqrt{\frac{\sum (X_i - M_x)^2}{N-1}}$$

s = Standardabweichung

$(X_i - M_x)$ = Abweichung der Einzelwerte X vom Mittelwert M

$(N - 1)$ = sog. "Freiheitsgrad", das ist die Zahl der voneinander unabhängigen Beobachtungen

$$(4) \quad s_M = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

s_M = Standardfehler

3. t-Verteilung

Für Mittelwerte aus Stichproben wurde die von GOSSET (Pseudonym: "Student", 47) entwickelte t-Verteilung verwandt.

Die Sicherungsgrenzen eines Durchschnitts berechnen sich demnach aus:

$$(5) \quad M \pm t_{\alpha} s_M$$

α = Verlässlichkeitsniveau

t_{α} = Wert der zutreffenden t-Verteilung

Um die interindividuelle Variation auszuschalten, wurden anstelle der stark streuenden Meßwerte nur deren Differenzen betrachtet, diese Mittelwertdifferenzen (M_D) der Parallelstichproben dann mit dem "t-Test für Paar-Differenzen" auf Signifikanz geprüft. Dazu wurde ein kritischer Bruch gebildet, in dem diese Abweichung ($M_D - 0$) zu ihrer Unsicherheit s_{M_D} in Beziehung gesetzt wurde (52).

$$(6) \quad s_{M_D} = \sqrt{s_{M_1}^2 + s_{M_2}^2} = \sqrt{\frac{s_D^2}{N}}$$

$$(7) \quad t = \frac{M_D - 0}{s_{M_D}} = \frac{M_D}{\sqrt{\frac{s_D^2}{N}}} = \frac{M_D}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N D_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^N D_i)^2}{N}}{N(N-1)}}}$$

M_D = arithmetisches Mittel der Differenzen

D = Differenz

Aus dieser Formel ergeben sich die kritischen Werte von t zur Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

V. MATERIAL

Die Auswahl der Versuchspersonen übernahmen die Ambulanz der II. Medizinischen Universitätsklinik München, das Institut für Kreislaufprophylaxe der Universität, die Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundeswehr sowie Truppenärzte des Pionierregiments der Pionierschule München. Die von den Truppenärzten der Bundeswehr überwiesenen Patienten wurden aufgrund der Befunde der Einstellungsuntersuchung zum Grundwehrdienst ausgewählt.

Von 20 überwiesenen Patienten zeigten 13 beim Kontroll-Orthostasetest charakteristische Zeichen des Orthostasesyndroms. Die drei weiblichen und zehn männlichen Versuchspersonen hatten ein Durchschnittsalter von 21 Jahren; die älteste Versuchsperson war 27 Jahre, die jüngste 16 Jahre alt. Bei der Mehrzahl handelte es sich um direkt aus dem Berufsleben kommende junge Rekruten.

Keine der Versuchspersonen war von einer früheren Untersuchung her mit dem EEG vertraut. Alle Versuchspersonen hatten bei gelegentlichen Konsultationen ihres Hausarztes über orthostatische Beschwerden geklagt, blieben aber bezüglich des Orthostasesyndroms unbehandelt.

Drei Versuchspersonen konnten abschließend wegen einer möglichen Vigilanzverfälschung in den Ergebnissen nur zum Teil berücksichtigt werden:

- Versuchsperson 3 klagte über andauernde Schmerzen an der Injektionsstelle nach der "b"-Injektion (DHE).
- Versuchsperson 5 erschien zum Versuch B erst nach einem Jahr.
- Versuchsperson 8 bekam auf die "b"-Injektion (DHE) Magenbeschwerden.

VI. E R G E B N I S S E

1. Untersuchungsergebnisse einzelner Versuchspersonen

1.1. EEG-Kurven mit graphischer Darstellung

1.1.1. Das erste Beispiel zeigt einen Versuchsablauf in seinen verschiedenen Teilen (Vp 9).

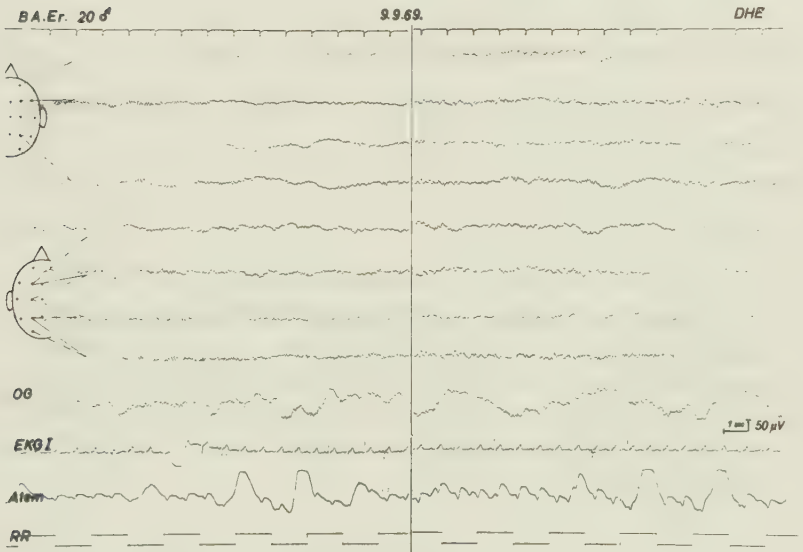


Abb. 1. EEG vor der Injektion - Versuchsteil I

Ruhetätigkeit einer gesunden Versuchsperson (BA. Er., 20 a, Nr. 9a v. 9.9.69). Übergang der 10/sec-Alphatätigkeit in langsamere 4-6/sec bei Beginn von Schläfrigkeitsstadien. Im Okulogramm dabei Beginn von langsamen, unregelmäßigen Bulbusbewegungen. Pulsfrequenz 90/min. Atmung unregelmäßig, zeitweilig flach. Blutdruck 130/65 mmHg (RR = automatische Blutdruckmessung).

BA.Fr. 20 d

9.9.69.

DHE

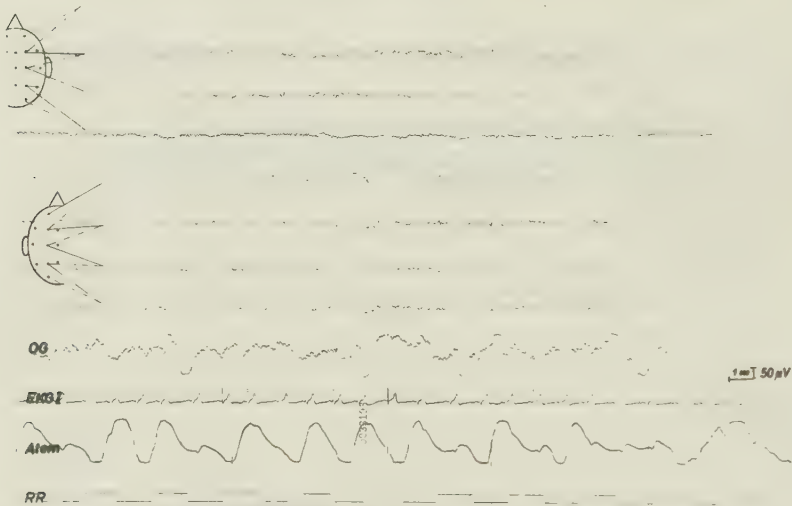


Abb. 2. Ableitung nach intramuskulärer Injektion von 1 ml DHE $\hat{=}$ 1 mg DHE - Versuchsteil II - (Nr. 9a). Kontinuierliche 10/sec-Alphatätigkeit, 20-30 Mikrovolt. Im Okulogramm unregelmäßige, rasche Augenbewegungen. Im EKG Pulsfrequenz mit respiratorischen Schwankungen von 56 bis 78. Tiefe, regelmäßige Atmung. Blutdruck 120/75 mmHg. Wachzustand.

Abb. 3. Ableitung 165 Minuten nach Injektion - Versuchsteil III - (Nr. 9a). Wechselnde, leichte Schlafstadien mit unregelmäßiger 4-6/sec-Aktivität, kleinen K-Komplexen und Sigma-Aktivität. Beim Wechsel dieser Aktivität im EKG Pulsfrequenz 53 bis 80. Atmung flach, Blutdruck 130/75 mmHg.

BA. Er. 20♂

9.9.69.

DHE

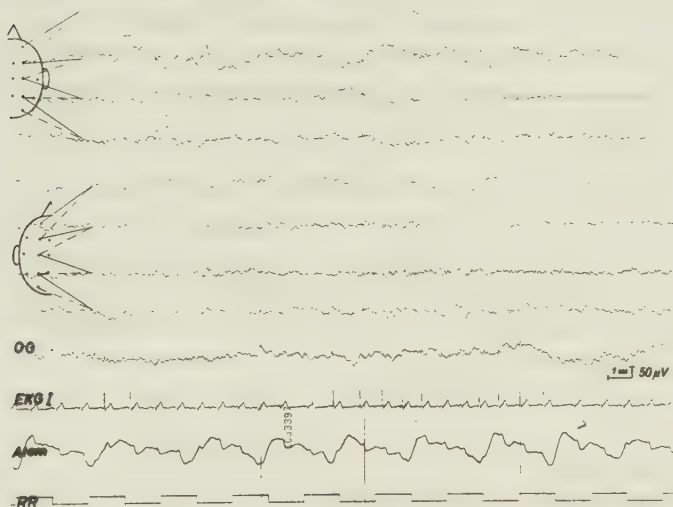


Abb. 3.

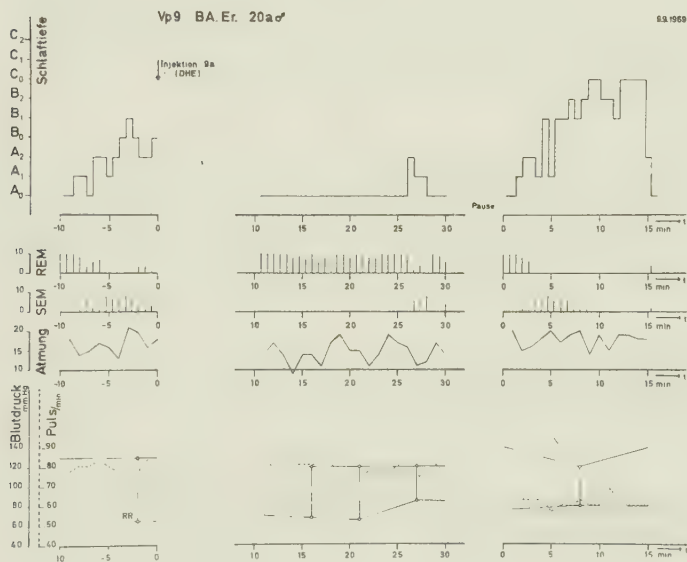


Abb. 4.

Abb. 4. Graphische Verlaufs-darstellung von Versuch 9a. Zeitabszisse (t), darüber Schlaftiefen, darunter Indexwerte von: REM = rapid eye movements, SEM = slow eye movements; Atmung = Atemzüge pro Minute, Blutdruck in mmHg und Puls pro Minute.

Schlafstadien

Wechselnde Aufmerksamkeitslage und zunehmende Entspannung vor der Injektion, gespannte Aufmerksamkeit nach der Injektion und Übergang in flüchtige, leichte Schlafstadien gegen Ende der Untersuchung.

Augenbewegungen

Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen - REM - (die Zahlenwerte 0 - 10 entsprechen der Prozentzeit 0 - 100 % bei den einzelnen Auswertungsepochen von 40 Sekunden) zeigen eine Abnahme der raschen Augenbewegungen zu Beginn der Untersuchung, anhaltende Augenbewegungen bei gespannter und gerichteter Aufmerksamkeit nach der intramuskulären Injektion und ihre neuerliche Abnahme beim Übergang in Schläfrigkeit.

Die langsamen Augenbewegungen - SEM - treten bei beginnender Entspannung auf, sie fehlen bei gespannter Aufmerksamkeit nach der Injektion und finden sich neuerdings beim Übergang in Schläfrigkeit 165 Minuten nach der Injektion.

Die Atmung zeigt keine kennzeichnenden Unterschiede beim Auswerten längerer Zeitperioden.

Die Pulsfrequenz hat niedrigste Werte beim Übergang in mittlere Schlafstadien.

Blutdruck

Der systolische Blutdruck sinkt nach der Injektion leicht ab und bleibt bis zur Pause konstant. Danach zeigen sich unterschiedliche Druckwerte.

Der diastolische Blutdruck steigt ab der 20. Minute nach Injektion um bis zu 10 mmHg an. Er bleibt bis zum Ende der Ableitung auf einem gegenüber Versuchsteil I (vor der Injektion) höheren Niveau.

1.1.2. Im zweiten Beispiel werden Placebo- und DHE-Versuch einer Versuchsperson miteinander verglichen (graphische Verlaufsdarstellungen Vp 1, Abb. 5. und 6.).

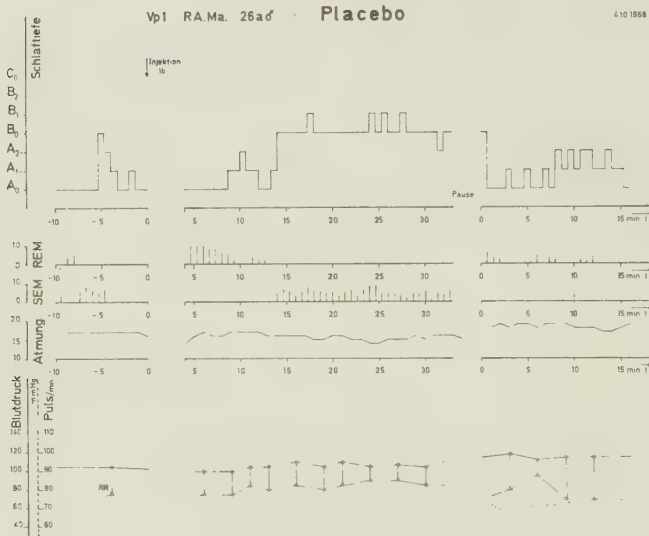


Abb. 5.

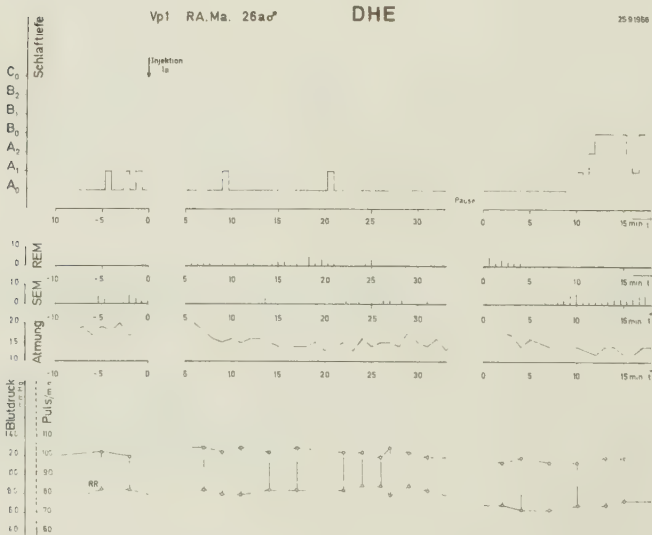


Abb. 6.

Abb. 5. und 6. Graphische Darstellungen der Placebo- und DHE-Versuche von Vp 1. Bezeichnungen wie Abb. 4.

Schlafstadien

Placebo: EEG mit wechselnden Schläfrigkeitsstadien. Nach der Injektion wechselnde Grundtätigkeit mit Übergang in Schläfrigkeitsstadien bis B₁. Durch Injektion keine wesentliche Änderung.

DHE: EEG mit flacher, zum Teil etwas langsamer Alpha-tätigkeit und physiologischen Schwankungen (A₀ - A₂). Nach der Injektion vermehrt Alpha-Aktivität. Wechselnde Alpha-Aktivität und Schläfrigkeitsstadien nach der Pause.

Vergleichend zeigt sich in diesem Versuch unter DHE eine vermehrte Alpha-Aktivität gegenüber Placebo. Übergang in Schläfrigkeitsstadien nach DHE erst am Ende der dritten Ableitungsperiode, also nach der Pause, während dagegen nach Placebo bereits 14 Minuten nach intramuskulärer Injektion wieder Schläfrigkeitsstadien erreicht werden. Die bioelektrische Aktivität des Gehirns zeigt keine wesentlichen Unterschiede.

Augenbewegungen

Placebo: Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen (REM) zeigen eine Abnahme zu Beginn der Untersuchung, anhaltende Augenbewegungen bei gespannter und gerichteter Aufmerksamkeit nach erfolgter Injektion und ihre erneute Abnahme bei Übergang in Schläfrigkeit ab der 10. Minute nach Injektion.

Die langsamen Augenbewegungen (SEM) treten dagegen bei beginnender Entspannung auf, sie fehlen bei gespannter Aufmerksamkeit nach der Injektion und zeigen sich neuerdings beim Übergang in Schläfrigkeit ab etwa 15 Minuten nach Injektion.

DHE: Es fehlt eine ausgeprägte REM-Tätigkeit. Nach der Injektion treten lediglich vereinzelte rasche Augenbewegungen auf.

Die langsamen Augenbewegungen nehmen bis zur Injektion zu, treten danach nur vereinzelt auf und erscheinen vermehrt beim Übergang in Schläfrigkeit gegen Ende der Ableitung.

Atmung

Placebo: Die Atemtätigkeit schwankt gering zwischen 14-16 Atemzügen pro Minute. Leichter Frequenzabfall beim Übergang in Schläfrigkeitsstadien. Keine kennzeichnenden Unterschiede.

DHE: Unruhige Atemtätigkeit mit Schwankungen von 13-20 Atemzügen pro Minute. Stärkerer Frequenzrückgang bei Erreichen von Schläfrigkeitsstadien gegen Ende der Ableitung.

Insgesamt gesehen ausgeglichene Atemtätigkeit unter Placebo. Beim Erreichen von Schläfrigkeitsstadien nach DHE größere Frequenzabnahme als nach Placebo.

Puls

Placebo: Bis zur Pause regelmäßiger Puls. Frequenz um

60 Schläge pro Minute schwankend. In der dritten Ableitungsperiode liegt die Pulsfrequenz um etwa zehn Schläge pro Minute über dem Anfangsniveau.

DHE: Die Pulsfrequenz schwankt um 60 Schläge pro Minute. Ab der 20. Minute nach Injektion geringfügig stärkere Pulsschwankungen. Kein Frequenzanstieg nach der Pause.

Im Vergleich zeigt sich nach der Pause eine deutlich niedrigere Herzfrequenz (zwischen neun und 15 Schlägen pro Minute) unter DHE gegenüber Placebo.

Blutdruck

Placebo: Ausreichende Blutdruckamplitude während des gesamten Versuchsablaufs. Geringer diastolischer Blutdruckanstieg mit leichten systolischen Schwankungen nach der Injektion. Rückkehr zur Ausgangslage in der dritten Ableitungsperiode.

DHE: Normale Blutdruckamplitude. Leichter diastolischer Blutdruckanstieg nach der Injektion mit Rückkehr zur Ausgangslage gegen Ende der Ableitung.

Unter DHE besteht ein insgesamt ausgeglicheneres Blutdruckverhalten mit breiterer Blutdruckamplitude. Die günstigere Ausgangslage am Tage des DHE-Versuches - höherer systolischer Blutdruck vor der Injektion bei dieser Versuchsperson - muß allerdings mit berücksichtigt werden.

1.2. Orthostatische Kreislauffunktionsprüfung

Die graphische Darstellung des nach SCHELLONG modifizierten Stehversuchs zeigt das Kreislaufverhalten von Versuchsperson 12 in aktiver Orthostase nach Placebo- sowie nach DHE-Injektion (Abb. 7.).

Stehversuch nach SCHELLONG (modifiziert)

Vp 12 BA He. 22a⁹

17.9.1969

17.10.1969

Placebo

DHE (197 min nach Injektion von 1ml DHE)

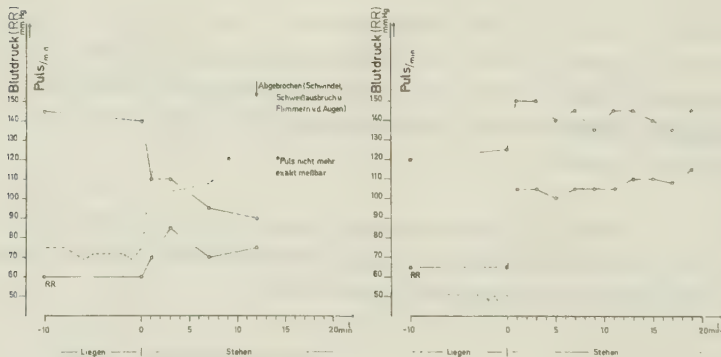


Abb. 7. Stehversuche nach SCHELLONG, Vp 12

Placebo: Im Liegen breite Blutdruckamplitude, Pulsfrequenz im Normbereich.

Beim aktiven Lagewechsel zum Stehen wird die Blutdruckamplitude eingeengt durch diastolischen Druckanstieg und gleichzeitigem systolischen Druckabfall. Unphysiologischer Pulsanstieg um 40 Schläge pro Minute.

Im Stehen weitere Einengung der Blutdruckamplitude, insbesondere durch systolischen Druckabfall. Nach vorübergehender geringer Pulsfrequenzabnahme stetiger Frequenzanstieg bis zum Abbruch in der 12. Minute wegen Kollapsgefahr.

DHE: Im Liegen breite Blutdruckamplitude, Pulsfrequenz um 55 Schläge pro Minute schwankend.

Beim aktiven Lagewechsel zum Stehen wird die Blutdruckamplitude eingeengt durch diastolischen Druckanstieg bei gleichzeitig systolischem Druckanstieg. Zunahme der Pulsfrequenz im physiologischen Bereich.

Im Stehen ändert sich die Blutdruckamplitude nur unwesentlich, es kommt trotz geringem diastolischen Druckanstieg und leichtem systolischen Druckabfall zu keiner Zentralisation. Die Pulsfrequenz nimmt stetig zu, bis sie sich auf Werte zwischen 80 und 90 Schläge pro Minute einreguliert.

Nach der Applikation von 1 ml DHE hat sich das Kreislaufverhalten der Versuchsperson zwar nicht normalisiert, jedoch zeigt sich eine deutliche Besserung in der Orthostase: Die Blutdruckamplitude bleibt in der Norm, die gefürchtete Zentralisation wie im Placebo-Versuch wird vermieden, die Pulsfrequenz liegt erheblich unter den vergleichbaren Placebo-Werten.

2. Untersuchungsergebnisse aller Versuchspersonen in Mittelwerten und graphischen Verlaufsdarstellungen.

2.1. Symptomatik

Die in der Anamnese von den Patienten bei aktivem Lagewechsel zum Stehen oder im Stehen geklagten Symptome orthostatischer Dysregulationen traten verschieden häufig (Abb. 8.) und mit unterschiedlicher Stärke auf (Abb. 9.).

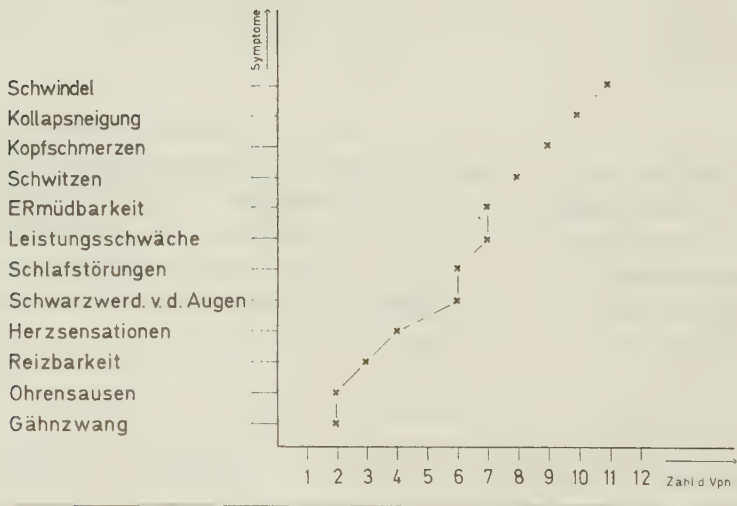


Abb. 8. Häufigkeit der Symptome bei orthostatischer Belastung.

Über Schwindel und Kollapsneigung klagten die meisten Patienten, dagegen weniger über Ohrensausen und Gähnzwang. Kardiale Sensationen traten bei jugendlichen Orthostatikern seltener auf.

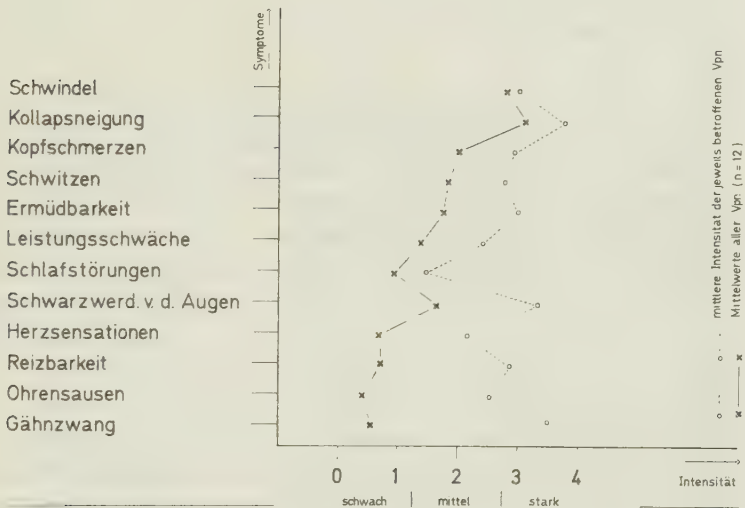


Abb. 9. Stärke der auftretenden Symptome bei aktivem Lagewechsel zum Stehen und bei längerem Stehen.

Schwindel und Kollapsneigung sind die dominierenden Symptome orthostatischer Fehlregulationen. Kopfschmerzen, schnelles Ermüden und eine allgemeine Leistungsschwäche rangieren deutlich vor kardialen Sensationen. Trotz der Kompensationsmöglichkeit mit modernen Deodorants wurde das Schwitzen als sehr lästig empfunden. Unter Gähnzwang und Schwarzwerden vor den Augen litten weniger Patienten, jedoch empfanden es die davon betroffenen als besonders störend.

2.2. EEG und Kreislauf

Aus der graphischen Darstellung der Mittelwerte des EEG und der synchron aufgezeichneten Meßwerte von Atmung und Kreislauf (Abb. 10.) ist zu ersehen:

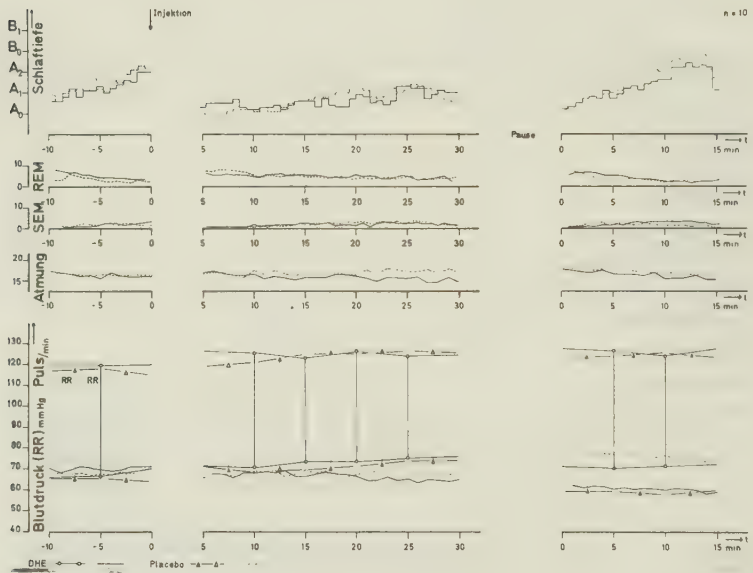


Abb. 10. Mittelwerte des EEG und der synchron aufgezeichneten Messungen von Atmung, Puls und Blutdruck (Bezeichnungen wie Abb. 4.).

2.2.1. Schlafteufe

Die Mittelwerte der Vigilanzschwankungen der EEG-Kurven zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem DHE-

und Placebo-Versuch in Versuchsteil I - vor der Injektion. Die angedeutete bessere Entspannung der Versuchspersonen im Placebo-Versuch ist durch das Überwiegen der Placebo-Versuche in den zweiten Untersuchungen (Versuchsreihe B) bedingt. Eine Aufgliederung des Versuchsteils I in A-Versuche und B-Versuche ließ in der Vigilanz bei den zweiten Untersuchungen eine bessere Entspannung vor der Injektion erkennen und weist somit auf eine Gewöhnung an die Untersuchungssituation. Diese Unterschiede liegen statistisch allerdings noch im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit.

Vermehrte Aufmerksamkeitszuwendung nach der Injektion, übergehend in wechselnde, vereinzelte Schläfrigkeitsstadien gegen Ende der zweiten Ableitungsphase, ist kennzeichnend für das Verhalten der Patienten sowohl nach Placebo wie auch DHE. Eine unterschiedliche Tendenz vermehrter Aufmerksamkeit nach DHE, etwa bis zur 24. Minute, gegenüber Placebo bis zur 13. Minute, ist statistisch nicht zu verifizieren.

In der dritten Ableitungsperiode zwischen zwei und drei Stunden nach Injektion ist an den Mittelwerten der Vigilanzschwankungen eine stetige Abnahme der Alpha-Aktivität mit Übergang in Schläfrigkeitsstadien erkennbar. Unter der DHE-Medikation zeigt sich gegenüber Placebo eine - jedoch auch hier statistisch nicht zu verifizierende - geringere Entspannungsbereitschaft. Die Mittelwertkurve des Placebo-Tests überlagert erkennbar die Kurve des DHE-Versuches.

Die Verteilung der Gesamtschlafdauer auf die einzelnen Schlafstadien zeigen die Abbildungen 11 und 12-14.

Abbildung 11:

Placebo: In fast dreiviertel der gesamten Schlafzeit (74,5 %) befanden sich die Versuchspersonen im Wachzustand

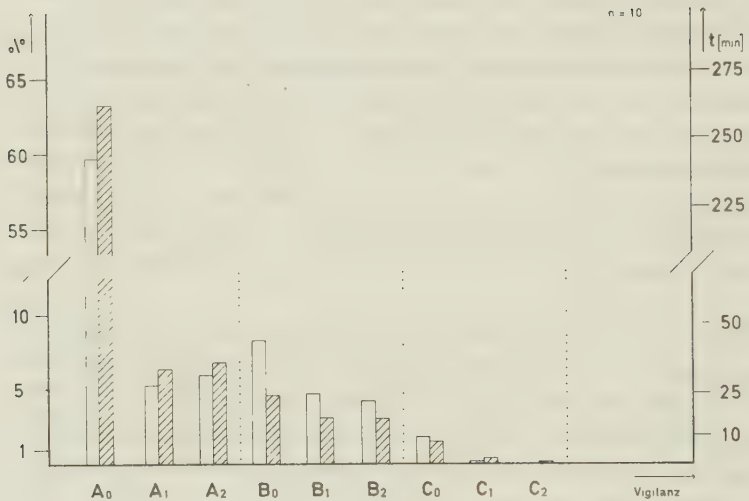


Abb. 11. Anteile der Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer in Mittelwerten. Abszisse: Schlaftiefe, linke Skala in Minuten, rechte Skala in Prozent; linke Säulen Placebo, rechte Säulen DHE (schraffiert).

oder Ermüdungsstadium (A_0 - A_2). Ein knappes Viertel der Zeit (24 %) wurde in den B-Stadien verbracht. Der Anteil am leichten Schlaf (C_0 - C_2) lag bei rund 2 %.

Unter DHE erhöhte sich der Anteil an Wach- und Ermüdungszeit gegenüber Placebo um etwa 7 % auf 81 % der Gesamtschlafdauer. Die B-Stadien waren um 8 % auf 15 % vermindert. Die Zeit des leichten Schlafes mit unter 3 % unterscheidet sich nur geringfügig von der des Placebo-Ver-suches.

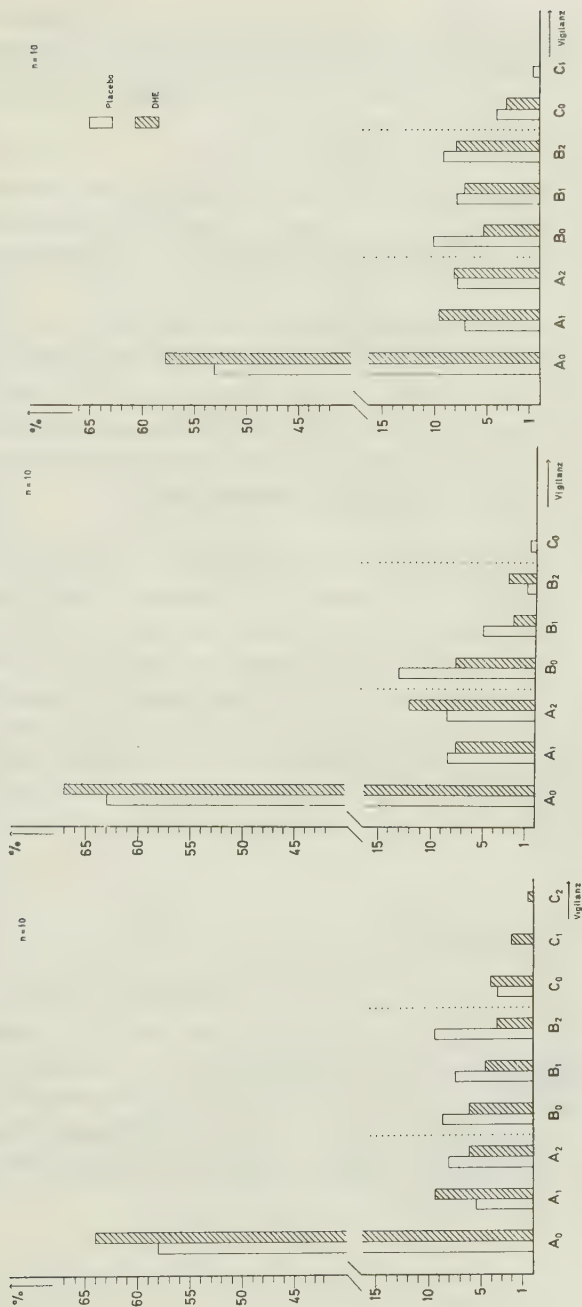


Abb. 12. Ableitungsperiode I Abb. 13. Ableitungsperiode II Abb. 14. Ableitungsperiode III

Anteile der Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer in den einzelnen Versuchsteilen I-III: Skala in Prozent (%), linke Säule: Mittelwerte der placebo-Versuche; rechte Säule: Mittelwerte der DHE-Versuche.

Differenziert gesehen ist in der Summe aller Schlafstadien nach DHE die Alpha-Aktivität (A_0-A_2) vorherrschend, während im relativen Vergleich die Schläfrigkeitsstadien (B_0-B_2) bei Placebo überwiegen.

Dieses Bild spiegelt sich am deutlichsten in der Ableitungsperiode III (Abb. 14.) wider: vermehrte Alpha-Aktivität nach DHE, stärkere Schlafbereitschaft mit Placebo.

Sowohl in den Ableitungsperioden I und II (Abb. 12, 13.) wird diese Tendenz durch unterschiedliches Überwiegen mal der Placebo-, mal der DHE-Säulen in den einzelnen Schlafstadien durchbrochen. Dieser kaum zu differenzierende Unterschied hat sich in den fast aufeinanderliegenden Mittelwertkurven in Abb. 10. bereits abgezeichnet.

Eine vorsichtige Aussage - wenn überhaupt - ist im Mittelwert somit nur über Versuchsteil III angezeigt und zwar dahingehend, daß unter DHE eine vermehrte Alpha-Aktivität als Ausdruck einer erhöhten Aufmerksamkeitslage, nach Placebo die Neigung zu vermehrten Schläfrigkeitsstadien überwiegt. Rechnerisch ließ sich lediglich die Tendenz zu diesem Verhalten feststellen. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

2.2.2. Augenbewegungen

REM__Placebo: Die Mittelwerte der Summenkurven der raschen Augenbewegungen zeigen eine Abnahme der raschen Augenbewegungen zu Beginn der Untersuchung (Teil I), anhaltende Augenbewegungen nach der Injektion und ihre neuerliche Abnahme nach etwa zehn Minuten auf einen mittleren Indexwert fünf, der bis zum Ende dieser Ableitungsperiode (Teil II)

vorherrscht. In Teil III gleiches Verhalten der REM wie in Teil II mit weiterer Abnahme der Indexwerte auf drei bis vier.

REM__DHE: Kein unterschiedliches Verhalten gegenüber Placebo. Die REM korrelieren mit der Schlaftiefe.

SEM__Placebo: Die Summenkurve der langsamen Augenbewegungen (SEM) steigt bis zur Injektion leicht an und spiegelt somit die beginnende Entspannung wider. Das gleiche Bild zeigt sich nach der Injektion in Teil II.

SEM__DHE: Ein Unterschied zwischen Placebo und DHE besteht bei den ersten zwei Versuchsteilen nicht. Die langsamen Augenbewegungen korrelieren im Normalfall ebenfalls mit der Schlaftiefe. Sie treten auf bei beginnender Entspannung und fehlen bei gespannter Aufmerksamkeit.

2.2.3. Atmung

Die Atemtätigkeit zeigt in den Mittelwerten vor der Injektion (Teil I) zwischen Placebo und DHE keine Unterschiede. Die (Atem)-frequenz liegt bei 16 Atemzügen/Minute.

Ab der 20. Minute nach der Injektion sinkt die Atemfrequenz nach DHE im Mittelwert um zwei Atemzüge pro Minute gegenüber Placebo ab.

Von Beginn der Ableitungsperiode III bis zum Ende nimmt die Atemtätigkeit im Placebo- wie auch im DHE-Versuch im Mittel gleichmäßig um ein bis zwei Atemzüge pro Minute ab. Die Frequenz im DHE-Versuch liegt absolut um einen Atemzug

unter der des vergleichbaren Placebo-Tests. In der Tendenz ihrer Abnahme korreliert die Atemfrequenz mit der Schlaf-tiefe. Die ruhigere Atemtätigkeit ab der 20. Minute nach Injektion im DHE-Versuch kann als pharmakodynamischer Effekt mit den Angaben von RECKEL (93) in Einklang gebracht werden.

2.2.4. Puls

Vor der Injektion (Teil I) verlaufen die Mittelwertkurven für DHE und Placebo ohne bedeutsamen Unterschied waagrecht und parallel zueinander. Placebo 67,5 Schläge/Minute, DHE 69,9 Schläge/Minute.

Nach der Injektion (Teil II) decken sich die Mittelwertkurven der Pulsfrequenz für Placebo und DHE bis zur 20. Minute (70 Schläge/Minute). Während die Pulscurve des Placebo-Versuches sich bis Ableitungsende nicht ändert, beginnt die Herzfrequenz unter DHE um vier bis fünf Schläge/Minute auf 65 Schläge/Minute abzusinken.

Im III. Versuchsteil liegt die Pulsfrequenz nach DHE bei 59,6 Schlägen/Minute und im Mittel um 16 Schläge/Minute = 24,2 % unter der Pulsfrequenz des Placebo-Versuches mit 75,6 Schlägen/Minute. Dieser Wert ist signifikant. Er konnte statistisch mit Hilfe des t-Tests für Paardifferenzen (52) auf dem 1-%-Verlässlichkeitsniveau bestätigt werden (Tabelle VIII). Die Abnahme der Pulsfrequenz im Liegen nach DHE ist somit auf einen pharmakodynamischen Effekt des DHE zurückzuführen. Ein durch die Schlaf-tiefe bedingter Frequenzunterschied des Pulses - Puls und Schlaf-tiefe korrelieren miteinander (75) - liegt nicht vor, da kein statistisch bedeutsamer Unterschied der Vigilanzschwankungen zwischen Placebo- und DHE-Versuch beobachtet wurde.

Damit kann sich eine mögliche schlafbedingte Abnahme der Pulsfrequenz in den zur statistischen Berechnung herangezogenen Paardifferenzen nicht niederschlagen.

2.2.5. Blutdruck

Versuchsteil I: Die systolischen und diastolischen Druckmittelwerte betragen vor der Injektion im Placebo-Versuch 116,6/65 mmHg, im DHE-Versuch 119,6/65,5 mmHg. Der systolische Druckunterschied von 3 mmHg ist sehr gering.

Versuchsteil II: Nach der Injektion steigen der systolische und der diastolische Blutdruck an.

Placebo-Versuch: mittlerer Blutdruck 123,6/71,5 mmHg

DHE-Versuch: mittlerer Blutdruck 124,9/73,3 mmHg

Die systolischen Werte sind fast gleich.

Ein etwas stärkerer Druckanstieg des diastolischen Blutdrucks unter DHE gegenüber Placebo ist in der Tendenz bereits erkennbar.

Versuchsteil III: Im Placebo-Versuch bleibt der systolische Blutdruckwert konstant (bei 124,1 mmHg), dagegen fällt der diastolische Druck auf 59,2 mmHg ab.

Nach DHE ist ein weiterer geringer systolischer Druckanstieg auf 126,3 mmHg erkennbar. Der diastolische Blutdruckwert nimmt gering ab (71,5 mmHg), liegt aber um 12,3 mmHg oder 20,7 % über dem des Placebo-Versuchs.

Diese diastolische Druckdifferenz konnte mittels einer

korrelierten Stichprobe anhand des t-Tests auf dem 5%-Verlässlichkeitsniveau als signifikant bestätigt werden (Tabelle VIII). Der systolische Blutdruckanstieg ist statistisch nicht erfaßbar.

Die Konstanz des diastolischen Blutdruckwertes unter DHE bzw. sein gegenüber dem Placebo-Versuch höheres Niveau ist somit auf einen pharmakodynamischen Effekt des DHE zurückzuführen.

2.3. EEG und Labilitätszeichen

Von den 13 Untersuchten zeigen 3 Kurven Labilitätszeichen (Abb. 15-17. und Tabelle VI, Seite 53).

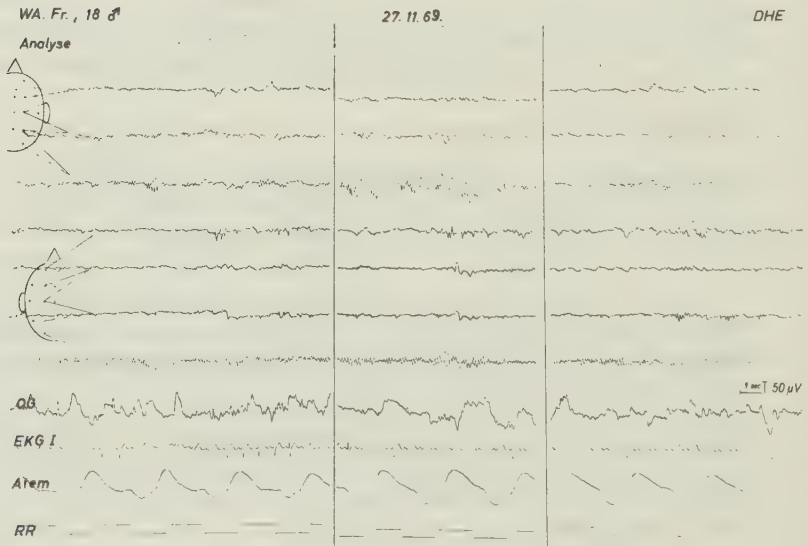


Abb. 15.

Abb. 15. Flüchtige Anomalien bei einer Versuchsperson (WA. FR., 18a, w., Nr. 2b) in Form von unregelmäßigen, bilateralen Theta-Gruppen mit steilen Wellen.

Sechs Orthostatiker hatten normale EEG-Kurven (vergl. Abb. 1-3.), eine Versuchsperson Zeichen einer "persistierenden juvenilen Labilität", und bei sechs Patienten lagen Normvarianten oder geringe Labilitätszeichen des EEG (Tabelle VI) vor. Diese Verteilung von Normvarianten und Labilitätszeichen läßt eine mögliche Beziehung zur Orthostase erwägen. Das Auftreten der Anomalien zeigte keine Abhängigkeit von der DHE-Medikation.

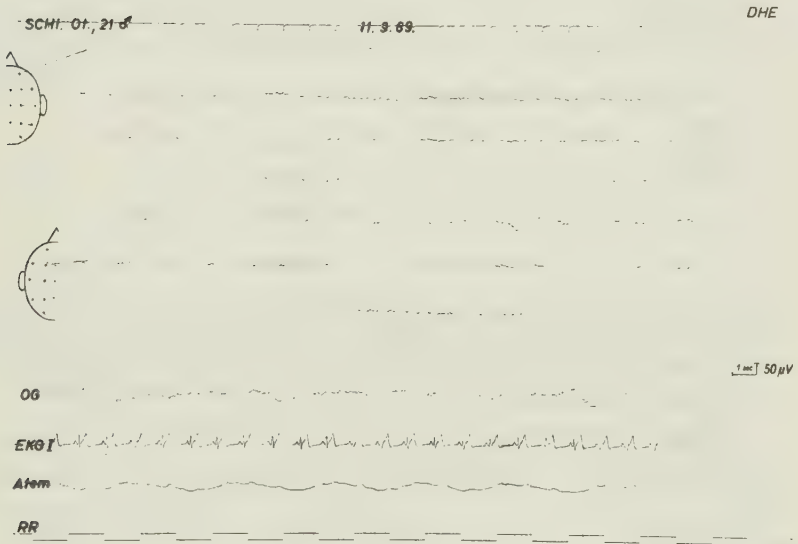


Abb. 16.

Abb. 16. Leichte Anomalien bei einer Versuchsperson (SCH. Ot., 21a, m., vom 11.9.69, Nr. 11a), mit unregelmäßiger 10/sec-Alpha-Tätigkeit von 20 Mikrovolt, die in relativ regelmäßige 4-5/sec-Theta-Serien occipital übergeht.

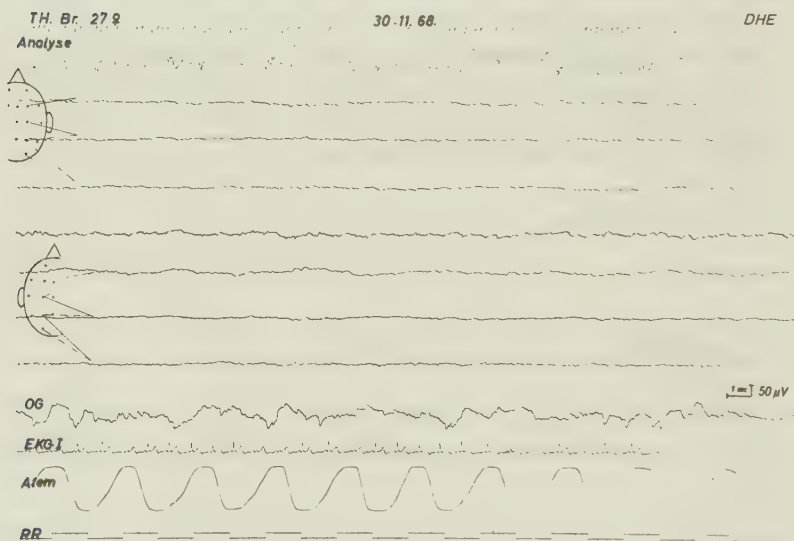


Abb. 17. Normvariante mit Labilitätszeichen (geringe Allgemeinveränderungen) bei einer Versuchsperson (TH. Br., 27a, w., vom 30.11.68, Nr. 5a). Nur vereinzelt unregelmäßige 9-11/sec-Alpha-Wellen, 10-20 Mikrovolt bei dominierend flacher, unregelmäßiger 5-7/sec-Theta-Tätigkeit von 10-20 Mikrovolt.

2.4. Stehversuch nach SCHELLONG

DELIUS (26) unterteilt die orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen in eine hyperdiastolische und eine hypodiastolische Form. Für eine Mittelwertberechnung ist eine strenge Aufgliederung in diesen beiden Reaktionsformen in der Regel nicht brauchbar, da sie die verschiedensten Mischformen, wie hyperdiastolisch-hyposystolisch oder hyperdiastolisch-hypersystolisch, nicht berücksichtigt. Die systolischen wie diastolischen Blutdruckunterschiede können daher in Mittelwerten verborgen bleiben.

Zur Mittelwertbestimmung der diastolischen Blutdruckwerte wurden daher Patienten mit überwiegend hyperdiastolisch ausgeprägter Form zusammengefaßt (VP: 1, 6, 7, 9, 10, 13) und für die Mittelwerte des systolischen Blutdrucks alle Versuchspersonen (2, 3, 4, 11, 12)⁺, bei denen eine hyposystolische Reaktion auftrat.

Die Aufteilung der Orthostatiker in diese zwei Gruppen wird durch den direkten Placebo-/DHE-Vergleich gerechtfertigt.

2.4.1. Diastolisches und 2.4.2. systolisches Blutdruckverhalten im Stehversuch

2.4.1.1. Die mittlere diastolische Blutdrucksteigerung beträgt gegenüber dem mittleren Ruhewert (im Liegen) als Ausgangswert beim Placebo-Versuch 38,8 mmHg oder 63,2 %.

2.4.1.2. Die mittlere diastolische Blutdrucksteigerung nach DHE liegt dagegen nur 15,3 mmHg oder 20,6 % über dem Ruhemittelwert.

⁺ Da eine statistische Aussage für $n < 5$ wertlos ist, wurde Versuchsperson 3 in dieser Berechnung mit berücksichtigt.

Nach DHE stieg der mittlere diastolische Blutdruck um 23,5 mmHg weniger an als nach Placebo. Dieser Wert ist signifikant ($p < 0,01$).

2.4.1.3. Die mittlere diastolische Blutdruckdifferenz zwischen Placebo- und DHE-Versuch betrug 11 mmHg oder 12,3 % des Placebo-Wertes als Ausgangswert.

DHE hemmte signifikant ($p < 0,01$) den unphysiologischen hyperdiastolischen Druckanstieg in der Orthostase.

2.4.2.1. Der mittlere systolische Blutdruck war im Placebo-Versuch um 29,3 mmHg oder 22,4 % gegenüber seinem mittleren Ruhewert (im Liegen gemessen) abgesunken.

2.4.2.2. Nach DHE verringerte sich der mittlere systolische Druck nur um 6,6 mmHg oder 5,3 % gegenüber seinem Ruhewert.

Unter DHE sank der mittlere systolische Blutdruck um 22,7 mmHg weniger ab als nach Placebo. Dieser Wert ist signifikant auf dem 5%-Verlässlichkeitsniveau.

2.4.2.3. Die absolute mittlere systolische Druckdifferenz zwischen Placebo- und DHE-Versuch lag 15,5 mmHg oder 15,2 % über dem mittleren systolischen Blutdruck des Placebo-Versuches.

Unter DHE konnte ein Absinken des systolischen Blutdruckes weitgehend verhindert werden ($p < 0,05$).

Aufgrund der geringen Zahl der ausgewählten Versuchspersonen (fünf) ist diesen Einzelergebnissen in ihren absoluten Zahlen trotz Signifikanz nur ein bedingter Aussagewert beizumessen.

2.4.2.4. Auf DHE reagierten zwei Versuchspersonen, die im Placebo-Versuch eine hyposystolische Reaktion aufwiesen, mit einem hypersystolischen Blutdruckanstieg.

Unabhängig von einer Klassifikation sind die Blutdruckamplituden. Sie sind deshalb zu Mittelwertbestimmungen und zum Erkennen pharmakodynamischer Effekte beim Orthostasesyndrom besser geeignet.

2.4.3. Die Mittelwerte der Blutdruckamplituden im Stehversuch

In Abb. 18. wird das Kreislaufverhalten der Orthostatiker im Stehversuch durch die Mittelwerte der Blutdruckamplitude und der Pulsfrequenz im direkten Placebo-/DHE-Vergleich wiedergegeben (Tabelle VII und VIII).

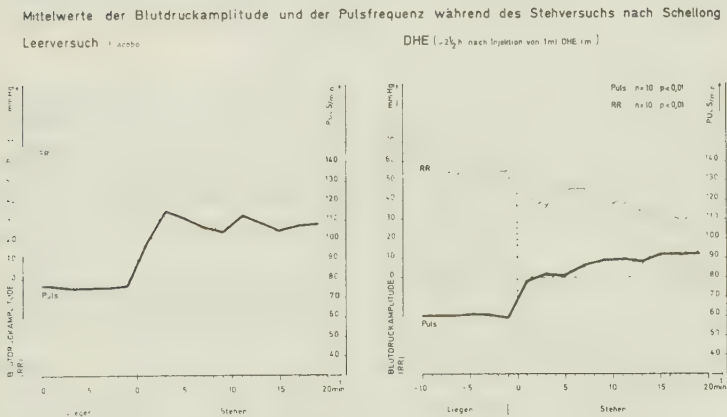


Abb. 18. Kreislaufverhalten der Orthostatiker im Stehversuch

Blutdruckamplitude Placebo:

Im Liegen breite Blutdruckamplitude von ca. 65 mmHg.

Beim aktiven Lagewechsel zum Stehen wird die Blutdruckamplitude schlagartig auf fast die Hälfte (35 mmHg) des Ausgangswertes eingeengt.

Im Stehen andauernder Abfall der Blutdruckamplitude bis auf 20 mmHg gegen Ende des Stehversuches.

Ein gegenregulatorischer Einfluß ist kaum (neunte Minute angedeutet) vorhanden.

Blutdruckamplitude DHE:

Im Liegen breite Blutdruckamplitude um 55 mmHg.

Die Differenz von 10 mmHg zum Placebo-Versuch ist auf den höheren diastolischen Druck unter DHE-Medikation (vergl. 2.4.1.3.) zurückzuführen.

Beim aktiven Lagewechsel zum Stehen verkleinert sich die Blutdruckamplitude auf 45-40 mmHg. Der Abfall ist wesentlich geringer als im Placebo-Versuch.

Im Stehen zeigt sich ab der dritten Minute die Gegenregulation durch eine verbreiterte Blutdruckamplitude. Nach der siebten Minute sinkt die Amplitude langsam auf 30 mmHg bis zum Ende der Stehperiode ab.

Die gegenüber Placebo im DHE-Versuch verbreiterte Blutdruckamplitude unterscheidet sich signifikant ($p < 0,01$) (Tabelle VII und VIII).

2.4.4. Die Mittelwerte der Herzfrequenz im Stehversuch
(Abb. 18., Tabelle VII und VIII)

Pulsfrequenz Placebo:

Im Liegen normale Pulsfrequenz zwischen 70 und 80 Schlägen pro Minute.

Beim Aufstehen schnellst der Puls auf über 100 Schläge pro Minute (Gegenregulation).

Im Stehen bleibt die Herzfrequenz auf dem unphysiologischen, erhöhten Niveau von durchschnittlich 107,6 Schlägen pro Minute. Zwei Patienten kollabierten. Diese Versuchsabbrüche durch Kollaps gehen in die Mittelwerte nicht ein, so daß der Mittelwert vermutlich höher angesetzt werden müßte.

Der Puls schwankte nur unwesentlich.

Pulsfrequenz DHE:

Im Liegen ist die Pulsfrequenz im Normbereich. Sie schwankt gering um 60 Schläge pro Minute.

Beim Aufstehen steigt der Puls um 18 Schläge pro Minute an. Dieser Wert liegt an der Grenze des physiologischen Frequenzanstiegs von 17 Schlägen pro Minute als Ausdruck einer sympathotonen Gegenregulation.

Die mittlere Pulsfrequenz liegt jedoch absolut um rund 20 Schläge pro Minute unter dem vergleichbaren Placebo-Wert bei 87,1 Schlägen pro Minute.

Im Stehen setzt sich eine langsame Zunahme der Frequenz fort. Der Puls verhält sich nicht normgerecht und steigt bis auf 92 Schläge pro Minute gegen Ende des Stehversuches an.

Im Mittel lag der Puls nach DHE um 20,5 Schläge pro Minute oder 19,2 % unter dem vergleichbaren Placebo-Wert. (Anders ausgedrückt: Die Pulsfrequenz im Placebo-Versuch liegt um 23,5 % über dem DHE-Ergebnis.)

Dieser pharmakologisch bedingte Unterschied ließ sich auf dem 1%-Verlässlichkeitsniveau verifizieren.

In diesen Untersuchungsergebnissen zeigen sich bereits nach einer einzigen intramuskulären Injektion von 1 ml $\hat{=}$ 1 mg Dihydroergotamin pharmakodynamisch signifikante Kreislaufwirkungen:

Die gefürchtete Zentralisation wurde nach DHE nicht mehr beobachtet. Beide Versuchspersonen mit Kollaps im Placebo-Versuch standen die gesamte Zeit nach DHE ohne Beschwerden durch. Das subjektive Befinden aller Versuchspersonen war nach dem DHE-Stehversuch besser als nach dem Placebo-Versuch. Die Blutdruckamplitude gestaltete sich breiter und ausgeglichener. Ein extremer Anstieg der Pulsfrequenz wurde unter DHE nicht mehr registriert.

Tabelle VI. Übersicht der visuellen EEG-Auswertung aller Versuchspersonen, gegliedert in Grundtätigkeit, überlagerte Wellen, Schlafstadien, Beurteilung.

GRUNDTÄTIGKEIT										ÜBERLAGERTE WELLEN										BEURTEILUNG									
Versuchspersonen	Ableitung A/c	μV		Frequenz $\frac{f}{sec}$	Amplitude $\frac{f}{sec}$	spindelrig	regelmäßig	unregelmäßig	Frequenz $\frac{f}{sec}$	Amplitude μV	monomorphe	diffuse	flache	langsame	Asymmetrien	Verteixelen	Lambdawellen	k-Komplexe	Schlafstadien	guter Lidschlußeffekt	ungenügender Lidschlußeffekt	normales EEG	Vormerkmale	Labilitätszeichen	abnormes EEG				
1		1	10-20																										
2		1	10-20																										
3		1	10-20																										
4		1	10-20																										
5		1	10-20																										
6		1	10-20																										
7		1	10-20																										
8		1	10-20																										
9		1	10-20																										
10		1	10-20																										
11		1	10-20																										
12		1	10-20																										
13		1	10-20																										
14		1	10-20																										
15		1	10-20																										
16		1	10-20																										
17		1	10-20																										
18		1	10-20																										
19		1	10-20																										
20		1	10-20																										
21		1	10-20																										
22		1	10-20																										
23		1	10-20																										
24		1	10-20																										
25		1	10-20																										
26		1	10-20																										
27		1	10-20																										
28		1	10-20																										
29		1	10-20																										
30		1	10-20																										
31		1	10-20																										
32		1	10-20																										
33		1	10-20																										
34		1	10-20																										
35		1	10-20																										
36		1	10-20																										
37		1	10-20																										
38		1	10-20																										
39		1	10-20																										
40		1	10-20																										
41		1	10-20																										
42		1	10-20																										
43		1	10-20																										
44		1	10-20																										
45		1	10-20																										
46		1	10-20																										
47		1	10-20																										
48		1	10-20																										
49		1	10-20																										
50		1	10-20																										
51		1	10-20																										
52		1	10-20																										
53		1	10-20																										
54		1	10-20																										
55		1	10-20																										
56		1	10-20																										
57		1	10-20																										
58		1	10-20																										
59		1	10-20																										
60		1	10-20																										
61		1	10-20																										
62		1	10-20																										
63		1	10-20																										
64		1	10-20																										
65		1	10-20																										
66		1	10-20																										
67		1	10-20																										
68		1	10-20																										
69		1	10-20																										
70		1	10-20																										
71		1	10-20																										
72		1	10-20																										
73		1	10-20																										
74		1	10-20																										
75		1	10-20																										
76		1	10-20																										
77		1	10-20																										
78		1	10-20																										
79		1	10-20																										
80		1	10-20																										
81		1	10-20																										
82		1	10-20																										
83		1	10-20																										
84		1	10-20																										
85		1	10-20																										
86		1	10-20																										
87		1	10-20																										
88		1	10-20																										
89		1	10-20																										
90		1	10-20																										
91		1	10-20																										
92		1	10-20																										
93		1	10-20																										
94		1	10-20																										
95		1	10-20																										
96		1	10-20																										
97		1	10-20																										

Tabelle VIII.

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen nach dem t-Test (Student). $p < 0,05$ bedeutet eine Signifikanz der Unterschiede DHE zu Placeboversuch.

Teil III der EEG-Ableitung (liegend)

Differenz der α -Wellendauer	n = 10	nicht signifikant
-------------------------------------	--------	-------------------

BLUTDRUCK

systolische RR-Differenz	n = 10	nicht signifikant
diastolische RR-Differenz	n = 10	t = 2,85 p < 0,05

PULS

mittlere Differenz der Frequenz	n = 10	t = 4,61 p < 0,01
---------------------------------	--------	------------------------

Teil IV Schellong-Test (Stehversuch)

BLUTDRUCK (RR)

Blutdruckamplitude	n = 10	t = 5,8	p < 0,01
mittlere diastolische RR-Steigerung	n = 6	t = 6,0	p < 0,01
mittlere systolische RR-Abnahme	n = 5	t = 3,30	p < 0,05
mittlere diastolische RR-Differenz	n = 6	t = 4,15	p < 0,01
mittlere systolische RR-Differenz	n = 5	t = 2,82	p < 0,05

PULS

mittlere Differenz der Frequenz- zunahme	n = 10	t = 10,09	p < 0,01
---	--------	-----------	----------

VII. DISKUSSION

1. Der pharmakodynamische Einfluß von DHE im Elektroencephalogramm

Wachheit, Ermüdung, Schlaf sind im EEG von entsprechenden Veränderungen begleitet. Treffsicheres Beurteilen der vielgestaltigen elektroencephalographischen Kurvenbilder setzt ausreichendes Wissen über charakteristische Unterschiede einzelner Hirnregionen, bestimmte zeitliche Ab- lauffolgen und der durch Umwelteinflüsse oder spontan ausgelösten, flüchtigen Reaktionen (73) voraus. Den besonderen Mustern der EEG-Kurven, die sich in Frequenz, Amplitude, Form und Häufigkeit unterscheiden, werden von verschiedenen Autoren bestimmte Stadien zugeordnet (15, 23, 27, 28, 44, 45, 58, 59, 61, 70, 76, 77, 90, 92, 102), die mit gewissen klinisch bzw. physiologisch definierten Schlafstadien übereinstimmen.

Spontane Potentialschwankungen im EEG, wie die Alpha-Wellen, entsprechen vorwiegend den postsynaptischen, spontanen, langsamen Polarisationsänderungen der apikalen Dendritenmassen (19, 20, 21). Der Begriff "Schlauftiefe" bezieht sich auf die Qualität der epicorticalen elektrophysiologischen Erscheinungsformen. K-Komplexe, Sigma-Spindeln, Vertexwellen werden durch corticopetale Impulszuflüsse ausgelöst. Nach CASPERS (19) stellen sie eine induzierte Amplitudenmodulation des Bestandpotentials dar und unterscheiden sich von den kontinuierlichen Spontanaktivitäten. Induzierte, spezifische Muster sind für die Schlafstadienbezeichnungen ebenso entscheidend wie die Spontanaktivitäten.

Die EEG-Muster werden auch vom Alter der Person, von konstitutionellen Eigenheiten und dem vegetativen Gleichge-

wicht bestimmt (39). Der Effekt kleiner Dosen von Pharmaka hängt sehr von der individuellen Ausgangslage und Applikationsart ab (12) und ist oft von suggestiven Placebo-Effekten nicht zu trennen (73). Placebo-Gaben können vorzeitige und länger anhaltende Entspannung, vereinzelt aber auch das Gegenteil, bewirken (29, 73). Jede emotionelle Erregung, wie Angst, Aufregung, Anspannung oder vermehrte Zuwendung der Aufmerksamkeit, etwa durch optische, akustische, taktile, propriozeptive Reize, können den corticalen Tonus steigern und eine unspezifische Bereitschaftsreaktion auslösen (LEHMANN, BEELER and FENDER, zit. nach KUGLER, 70).

Unmittelbare Rückschlüsse auf primäre Entstehungsmechanismen der Hirnaktivitäten sind nicht möglich. Physikalisch werden nur Potentialdifferenzen gemessen. Die Ursache, warum sie fließen, ist in elektrischen Ableitungen nicht enthalten.

Das EEG gibt Aufschluß über den augenblicklichen Funktionszustand; es kann jedoch bei gleichen Wellenformen nicht unterschieden werden, ob die Ströme aufgrund des einen oder anderen Reizes ausgelöst wurden. "Die mit dem Routine-EEG abgegriffenen Potentialdifferenzen sind nur ein ferner und lückenhafter Widerhall der Potentiale, die die Neuronen beleben" (FISCHGOLD, 37).

Eine Aussage über den vermuteten diencephalen Effekt des Dihydroergotamin wäre möglich, wenn DHE ein spezifisches Kurvenbild induzieren würde und seine pharmakodynamischen Effekte auf ausschließlicher Wirkung im Gehirn basierten. Dies ist nicht der Fall: DHE hat neben seiner zentralen Wirkung (107, 109) eine sympathikolytische und peripher vasokonstriktorische, die beide zu einer Kreislaufreaktion führen und dadurch das EEG indirekt (73) verändern können.

Bei den DHE-bedingten Änderungen des EEG darf nicht auf einen Kausalzusammenhang mit pharmakodynamischen Einflüssen auf den Ganglienzellstoffwechsel geschlossen werden. Mit dem Elektroencephalogramm kann somit nicht geklärt werden, ob - und wenn inwieweit - per os oder parenteral verabreichtes DHE unmittelbar diencephal angreift; das wäre bei der hohen Ergotaminschranke des Gehirns (107) nur in sehr geringem Maße zu erwarten.

Aufschluß über einen unmittelbaren diencephalen Effekt des DHE könnte nur eine direkte Applikation von DHE ins Diencephalon geben.

Das EEG gestattet aber eine Wirkungskomponente des DHE physikalisch zu objektivieren, die sonst ausschließlich vom subjektiven Empfinden des einzelnen Patienten bestimmt ist: die Aussage über psychische Gespanntheit oder Entspannung.

Mit vermehrter Entspannung nach DHE reagierten in der vorliegenden Untersuchung vier Patienten, vier mit gesteigerter Aufmerksamkeit, zwei Probanden wiesen keine Unterschiede in ihren EEG-Ableitungen auf.

Hier zeichnet sich eine gewisse Parallele zu den elektroencephalographischen Befunden von KRUMP et al. ab. Diese Autoren fanden bei vegetativer Entgleisung von Patienten mit zentralnervösen Kreislaufregulationsstörungen eine Frequenzlabilität mit Zunahme von rascheren wie auch langsameren Grundrhythmen.

Wie aber ist die gegensätzliche Reaktion der Orthostatiker auf DHE zu erklären?

Nach KUGLER (73) "kommt es schon beim Registrieren des EEG ohne Gabe von Mitteln im Verlauf einer länger dauernden Ableitung zu spontanen Vigilanzschwankungen. Im allge-

meinen führen anfangs ängstliche Erwartung und Bereitschaft zu gespannter, ungerichteter, fluktuierender Aufmerksamkeit, die im EEG sehr oft mit den Zeichen gesteigerter Vigilanz verbunden ist. Bei Kranken sind sie oftmals größer als bei gesunden Versuchspersonen, zumal wenn diese durch entsprechende Aufklärung mit der Untersuchungssituation vertraut sind. Bei der Wiederholung von EEG-Untersuchungen tritt Entspannung früher ein und kann pharmakodynamische Effekte vortäuschen. Besonders deutlich sind diese Unterschiede zwischen den ersten und zweiten EEG-Ableitungen".

Es ist also möglich, die Entspannung nach DHE als Gewöhnungseffekt zu interpretieren. Andererseits zeigten die Mittelwerte der Vigilanz nach Placebo eine größere Entspannung. Ferner wissen wir, daß beim Orthostatiker ein erhöhter Sympathikotonus vorhanden ist. In dieser ergotropen Phase treten vegetative Regulationsstörungen mit erschwertem Einschlafen, ungenügender Schlaftiefe oder Schlafdauer, Abgeschlagenheit und Müdigkeit auf. Dihydroergotamin könnte insbesondere in den frühen Morgenstunden aufgrund seiner sympathikolytischen Wirkung zu einer reaktiven Entspannung und daraus resultierender Schlafbereitschaft führen.

Wenn beim Orthostatiker keine adrenerge Überfunktion maßgebend ist, sondern primär die periphere Tonusschwäche der Venen mit vermindertem Herzminutenvolumen den Kreislauf bestimmt und daraus Minderdurchblutung des Gehirns (Müdigkeit) resultiert, so kann durch die bereits im Liegen wirksame vasokonstriktorische Komponente des DHE die Blutdruckregulation und mit ihr das HMV positiv beeinflusst werden. Ergebnis im EEG wäre eine der Schlafneigung entgegenwirkende vermehrte Aufmerksamkeitszuwendung.

Für diese These spricht auch die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Schlafstadien nach DHE, die mit den Untersuchungsergebnissen von SOLFRANK (118) über spontane Vigilanzschwankungen am Tage gut übereinstimmt. DHE würde demnach normalisierend auf die Kreislaufregulation und damit auf die bioelektrische Hirnaktivität einwirken.

Bei den unterschiedlichen Verhaltensweisen der Orthostatiker könnte es demnach entscheidend auf die aktuelle intraindividuelle oder aber auch interindividuelle Ausgangslage ankommen. Beide Reaktionsmechanismen wären denkbar: Entspannung und gesteigerte Aufmerksamkeit.

So fanden sich in den EEG-Ableitungen von jungen Orthostatikern, die im Schellong-Test eine ausgeprägtere orthostatische Fehlregulation aufwiesen, vermehrt Zeichen der Entspannung, während bei den "stabileren" Orthostatikern eher eine gesteigerte Aufmerksamkeitszuwendung beobachtet wurde.

Dieser Eindruck ließ sich bei der statistisch äußerst schwierig zu bewertenden gegensätzlichen Reaktionslage jedoch rechnerisch nicht bestätigen und hat daher nur hypothetischen Wert.

2. Verteilung von Normvarianten und Labilitätszeichen im EEG der Orthostatiker

Die EEG-Kurven mit Normvarianten und Labilitätszeichen wiesen keine Unterschiede zwischen DHE und Placebo auf. Eine Abhängigkeit von der DHE-Medikation bestand nicht. Dies ließe darauf schließen, daß bei einer möglichen Beziehung des Orthostasesyndroms zu hirnelektrischen Störungen DHE in den zentralen Entstehungsmechanismus der Blutdrucklabilität nicht eingreift. Ungeklärt bleibt, ob Veränderungen im EEG erst nach längerem Therapieerfolg mit DHE erkennbar werden.

Die durch kompensatorische Ausgleichsvorgänge hervorgerufene permanente adrenerge Überproduktion kann nicht von heute auf morgen gesenkt werden. Eine neue Mittellage des "Aktivitätsniveaus" zwischen ergotroper und trophotroper Regulation muß sich erst einstellen.

Bei einmaliger DHE-Applikation muß die Schwellenkonzentration für das Gehirn nicht erreicht werden. Die unterschiedliche Halbwertszeit bei der Elimination der Wirksubstanz und die damit verbundene Schwankungsbreite können ebenfalls eine eindeutig interpretierbare Reaktionslage behindern.

KRUMP, MECHELKE et al. (67) ordneten die "Schweregrade" der bioelektrischen Störungen einzelner Patientengruppen je nach den Befunden der Güte der Blutdruckregulation zu. Dabei zeigten sich physiologische Hirnstromkurven bei Patienten, bei denen eine stabile Blutdruckregelung oder eine statische Labilität des Blutdruckregelsystems bestand. Mit zunehmender Ausprägung der dynamischen Labilität nahmen die EEG-Abnormitäten zu.

"Die ohne Zweifel engste Beziehung zu einem abnormen bzw. pathologischen EEG-Befund zeigen Patienten mit k o n s t a n t e r dynamischer Labilität des Blutdruckregelsystems. Mehr als die Hälfte haben ein verändertes, schon

als pathologisch anzusehendes Elektroencephalogramm (67)".

Sowohl statische wie dynamische Labilität des Blutdruckregelsystems (67, 83, 84) gehören zum Formenkreis orthostatischer Fehlregulationen. Eine Trennung wurde in dieser Untersuchung nicht vorgenommen.

Dennoch ist eine Übereinstimmung der hier gefundenen Verteilung von Normvarianten und Labilitätszeichen mit den Befunden von KRUMP et al. erkennbar.

Ferner zeigte sich auch bei KRUMP, daß Kreislaufregulationsstörungen dynamischer oder statischer Blutdrucklabilität auftreten, ohne daß gleichzeitig elektroencephalographische Veränderungen nachweisbar waren. Dies könnte als Hinweis auf eine differente Pathogenese orthostatischer Dysregulationen gewertet werden.

Die Normvarianten wurden nach der Ordnung von JUNG (63) unterschieden.

3. Pathophysiologie und Pathogenese der orthostatischen Fehlregulationen

Pathophysiologisch kommt es beim orthostatischen Symptomenkomplex (88) zu Beginn hydrostatischer Stehbelastung zu einer Umverteilung des Strombahnvolumens. Die sogenannte aktive Blutmenge wird vermindert, die venöse Gefäßkapazität nimmt zu.

Die reaktiv erhöhte Kontraktilität des Herzens und der Frequenzanstieg sollen neben der Zunahme des peripheren Widerstandes verhindern, daß erst bei "Prallfüllung" des venösen Systems das Gleichgewicht zwischen arteriellem Zu- und Abfluß erreicht wird (78).

Übersteigt das Ausmaß der im Stehen verlagerten Blutmengen das Anpassungsvermögen des arteriellen Kreislaufsystems, dann sind Blutdruckabfall und Kollapsbereitschaft die zwangsläufige Folge (98).

SCHLIEPHAKE, ZERWECK, PARR und WILLE (zit. nach HOCHREIN und SCHLEICHER, 51) sehen als Ursache dieser Dysregulation eine Unterfunktion des ergotropen sympathiko-adrenalen Systems, wodurch eine verminderte Ansprechbarkeit der peripheren Gefäße und des Blutdepots bei erhaltenem sympathischen Reflexmechanismus zustandekommt (STÖRMER). Nach SCHELLONG (111) und GADERMANN (40) handelt es sich vorwiegend um einen gestörten Venomotoreneffekt.

RIECKERT et al. hingegen sehen den Regelkreis orthostatischer Fehlregulationen primär im venösen Niederdrucksystem gestört und klären die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge. Eine pathogenetisch weitergehende Wertung fehlt.

Steht aber das periphere Niederdrucksystem als Ausgangsort orthostatischer Dysregulationen fest, ergeben sich pathogenetisch als grundsätzliche Störmöglichkeiten das nervale System als Reizüberträger (zentral wie peripher) und die Muskulatur als Erfolgsorgan.

Die überwiegende Zahl der Autoren diskutiert eine nervale Störung als Pathogenese orthostatischer Dysregulationen. Das Erfolgsorgan Gefäßmuskulatur wird überhaupt nicht oder nur ungenügend berücksichtigt.

Die Gefäßmuskulatur ist aber zur Aufrechterhaltung des Venentonus von ebenso entscheidender Bedeutung wie nervale Impulszuflüsse. So dürfte die Tonusschwäche der peripheren Venen darauf beruhen, daß der Mensch phylogenetisch weder zu aufrechter Körperhaltung vorgesehen noch entsprechend gefäßmuskulär ausgerüstet ist. Durch Inaktivität der Muskeln wird die Tonusschwäche weiter verstärkt.

Pathophysiologisch wäre zwischen nervaler oder muskulärer Störung kein Unterschied feststellbar: Der hydrostatische Druck der Blutsäule dehnt die Venen, das Blut versackt. Die adrenerge Gegenregulation setzt ein. Sowohl bei gestörter sympathikotoner "Übertragung" als auch bei insuffizienter Gefäßmuskulatur würde der gewünschte Effekt Kontraktion nicht vollzogen. Vermehrte Adrenalinausschüttung ist die Folge mit allen sich daran anschließenden Dysregulationen.

Pathogenetisch ist für die Krankheit Orthostasesyndrom daher neben nervalen Störungen auch eine simple Inaktivitätsatrophie der Gefäßmuskulatur auf der Grundlage einer phylogenetischen Tonusschwäche der peripheren Venen und Venolen denkbar. Beweisend im Sinne einer *Diagnosis ex juvantibus* wäre die völlige "Genesung" des Orthostatikers von allen primären und sekundären Funktionsstörungen ausschließlich durch sinnvolle sportliche Betätigung.

So wie durch Training Herzgröße und Gesamtblutmenge gesteigert werden (REINDELL et al., zit. nach REIN-SCHNEIDER, 95), könnte durch Sport der Inaktivitätsatrophie der Muskulatur entgegengewirkt und damit die Tonusschwäche der Venen einerseits und die insuffiziente "Muskelpumpe" andererseits wirkungsvoll bekämpft werden.

Regelmäßige körperliche Bewegung, Gymnastik und Sport werden auch von anderen Autoren (16, 95) ausdrücklich empfohlen.

Ein allgemeiner therapeutischer Hinweis auf "Kreislauftraining" genügt aber nicht. Erfolgversprechend sind nur spezielle Ausdauer- und Konditionsübungen, z.B. nach den Trainingsschemata von COOPER (22), die nach eigenen Beobachtungen für Orthostatiker hervorragend geeignet sind.

Auch wenn es unter Berücksichtigung der breitgestreuten Anwendungsbereiche von DHE und der positiven Erfolge für

die Therapie der orthostatischen Fehlregulationen müßig wäre, entscheiden zu wollen, ob die zentralnervöse Genese oder die peripher vaskulären Störungen das primum movens für die orthostatischen Dysregulationen sind, ist die Pathogenese für den langfristigen Therapieerfolg doch von entscheidender Bedeutung.

Es wäre sicherlich abwegig, eine Hirnlabilität, die nicht auf primär peripher vaskulären Störungen beruht, erfolgreich mit Wadentraining therapieren zu wollen. Bei inaktivitätsbedingten orthostatischen Störungen ist Muskel- und Kreislauftraining hingegen unumgänglich.

Keine der Versuchspersonen dieser Untersuchungsreihe war je sportlich aktiv noch im Beruf körperlichem Kreislauftraining ausgesetzt!

Neben der primär peripher venösen Genese orthostatischer Fehlregulationen wird, wie bereits erwähnt, eine "zentrale" Störung diskutiert. Ein elektroencephalographischer Nachweis für diese These konnte mit der hier vorliegenden Arbeit nicht erbracht werden.

Es stellt sich die Frage, ob aus der "zentralen" Wirksamkeit von DHE mittelbar pathogenetische Schlüsse gezogen werden können.

Solche Schlüsse scheinen anfechtbar, solange kein sicherer Nachweis einer unmittelbar zentralen Wirksamkeit von DHE gegeben ist.

ROTHLIN (105, 107) beobachtete zwar in Tierexperimenten den von vielen Autoren zitierten zentralen Effekt des Dihydroergotamin, jedoch gelangen weder physikalische noch biologisch-chemische Nachweise von DHE im Gehirn (107).

Es bleibt zu klären, ob die mit Sicherheit beobachtete

zentralnervöse Wirkung des DHE nicht nur ein Effekt der peripheren Kompensation ist.

Die peripher sympathikolytische Wirkung von Dihydroergotamin ist neben der vasokonstriktorischen Komponente unbestritten.

Auch der von ASCHKE, TRIEB und NUSSER (3) auf die "zentral-stabilisierende" Wirkung von DHE zurückgeführte normalisierende Einfluß des Pharmakons bei dynamischer Labilität des Blutdruckregelsystems und seinen vegetativen Begleiterscheinungen scheint keine zentral-pathogenetischen Schlüsse zu rechtfertigen: Denn die subjektiven Beschwerden des Orthostatikers lassen sich auch als sekundäre zentrale Reaktionen auf die manifeste periphere Kreislaufdysregulation interpretieren, sie wären dann schlicht durch Beheben der Ursache - vasale Dekompensation - beseitigt.

Zum anderen wurde das Patientengut von ASCHKE et al. nicht auf Patienten mit konstanter dynamischer Blutdrucklabilität beschränkt, bei der KRUMP et al. eine Abhängigkeit von hirnelektrischen Störungen fanden.

KRUMP et al. werteten darüber hinaus die konstante Labilität des Blutdruckregelsystems nur als fakultatives Symptom bestimmter hirnelektrischer Störungen. (Entgegen der irr-tümlichen Auffassung einiger Autoren (81, 98) hat KRUMP keine allgemeine Abhängigkeit hirnelektrischer Störungen von Blutdrucklabilitäten gesichert).

Die unterschiedlichen Aussagen bei der Beurteilung zentralnervöser Effekte dürften auf die Schwierigkeit zurückzuführen sein, orthostatische Kreislaufstörungen als Symptom vom Orthostasesyndrom als Krankheit abzugrenzen.

Bisher fehlt eine klare, pathogenetisch abgestützte Definition der als "Krankheit" bezeichneten orthostatischen

Fehlregulationen. Die üblichen Klassifikationen nach pathophysiologischen Gesichtspunkten sind unzureichend, da Krankheit und Symptom im orthostatischen Symptomenkomplex nicht voneinander getrennt werden.

Der Begriff "orthostatische Fehlregulationen" sollte vorbehalten werden den tatsächlich und **a u s s c h l i e s s - l i c h** durch Orthostase bewirkten Kreislauf Fehlregulationsstörungen bei sonst "gesunden" Personen.

Als Krankheitsbegriff wäre dann das Orthostasesyndrom anzuwenden auf orthostatische Fehlregulationen bei primär peripher vasaler Insuffizienz, der möglicherweise eine phylogenetische Venenschwäche mit aufgepfropfter Inaktivitätsatrophie zugrunde liegt ("orthostatische Inaktivitätslabilität").

Orthostatische Kreislaufregulationsstörungen bei Oligämie, Schwangerschaft, Diabetes (Neuropathien), perniziöser Anämie, zentralen Störungen, nach thorako-lumbaler Sympathektomie u.a.m. sind dann nur als Symptom der jeweiligen Grundkrankheit zu klassifizieren. Für eine solche Einteilung spricht letztlich auch der notwendige unterschiedliche Therapieansatz, weil Pathophysiologie und Pathogenese zu verschieden (BACHMANN) sind.

Führt man diese Trennung nicht durch, würde sich die angelsächsische Auffassung, bei orthostatischen Fehlregulationen handele es sich lediglich um ein Symptom, nicht widerlegen lassen.

Trotz dieser pathogenetischen Aspekte erfüllt DHE die wesentlichen medikamentösen Therapieerwartungen bei orthostatischen Dysregulationen. Oft wird sogar bei orthostatischer Inaktivitätslabilität eine medikamentöse Überbrückung zur Leistungssteigerung angezeigt sein, um überhaupt ein Training beginnen zu können.

4. Die Wirksamkeit von DHE auf den Kreislauf im Literaturvergleich

Die unphysiologisch übersteigerte Zunahme der Herzfrequenz während der Placebo-Stehversuche deutet auf orthostatische Dysregulationen und entspricht den Mitteilungen von LÜTHY (80), ROSMANITZ (101), GAUER (43), BARBEY (9, 10, 11), LÜBKE (79), KÜHLMAYER und KLOESS (69).

Nach Medikation von DHE nimmt die Pulsfrequenz beim Orthostatiker ab. Insbesondere unter orthostatischer Belastung, wie im Schellong-Test, ist die Herztätigkeit wesentlich geringer beschleunigt und weicht kaum von der Norm ab. Dieser günstige Effekt des Pharmakons im Stehversuch wurde übereinstimmend auch von DELIUS (24, 26), FIEGEL (34), LÜTHY (80), LÜBKE (79), MAHR (81), ROSMANITZ (101), SUCHAN (122), HECK (50), KÜHLMAYER et al. (69) und anderen Autoren beschrieben.

Die durch DHE bewirkte Zunahme des systolischen Blutdrucks im Stehen deckt sich mit den Resultaten von DELIUS (24), FIEGEL (34), MAHR (81), ROSMANITZ (101), SUCHAN (122), LÜBKE (79), HECK (50) et al.

Auch über das Verhalten des diastolischen Blutdrucks liegen umfangreiche Untersuchungsergebnisse vor. FIEGEL (34), HUSMANN (54), MAHR (81), ROSMANITZ (101) u.a. sehen den erhöhten diastolischen Blutdruck als Ausdruck peripherer Vasokonstriktion durch DHE, wie sie RIECKERT und PAUSCHINGER (96) nachweisen konnten.

Die Untersuchungen von NORDENFELT und MELLANDER (87) zeigen, daß eine ausgeprägte venöse Vasokonstriktion die verschiedenen physiologischen Kompensationsmechanismen entlastet: Der "steady state" zwischen Zu- und Abfluß im arteriellen System stellt sich auf dem Niveau eines höheren bzw. weniger reduzierten Minutenvolumens ein.

Diese Befunde können durch die vorliegenden Ergebnisse indirekt bestätigt werden. Die Blutdruckamplitude, die nach der Placebo-Applikation durch die Stehbelastung deutlich eingeengt wurde, vergrößerte sich nach DHE eindrucksvoll. Die Herzfrequenz nahm während des Stehversuchs im Vergleich zum Placebo-Schellong-Test erheblich ab (Tabelle VII und Abb. 18.). Eine verbreiterte Blutdruckamplitude ($p < 0,01$) und der Rückgang der Herzfrequenz ($p < 0,01$) weisen in ihrer Tendenz auf ein sich normalisierendes HMV (siehe auch KÜHLMAYER et al., 69, und LÜBKE, 78).

Der Regelkreis bei orthostatischen Dysregulationen ist also primär im venösen Niederdrucksystem gestört (50). Die häufig durchgeführte Therapie mit Sympathikomimetika erwies sich jedoch eher als kontraindiziert (6, 54), da sie die Sympathikotonie noch intensivieren (6). Dihydroergotamin dagegen greift durch die direkte, lang anhaltende Vasokonstriktion (74) unmittelbar in den Auslösemechanismus der orthostatischen Fehlregulation ein, steigert den Venendruck (33, 49, 96), beschleunigt den venösen Rückstrom, erhöht den kardialen Füllungsdruck und wirkt darüber hinaus zentral sympathikolytisch. Der unökonomische Überschuß an adrenerger Gegenregulation samt Tachykardie wird somit gedämpft, das Kreislaufverhalten stabilisiert. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß DHE auch den Wirkungsgrad von Äthyl-Adrianol, N-Phenylephrin, Raubasin und Roßkastanienextrakten deutlich übertrifft (32, 74).

Die experimentellen Versuche von JUCHEMS, VETTER und GROSS (62) nach dem Indikatorverdünnungsprinzip von STEWART-HAMILTON zeigten, daß auch schon im L i e g e n beim

Orthostatiker quantitativ faßbare Veränderungen der zentralen Hämodynamik vorliegen. Das Zeitvolumen (HMV) war beim Orthostatiker deutlich erhöht, das Schlagvolumen gesteigert, der periphere Widerstand hingegen erheblich vermindert.

Diese Befunde werden ebenfalls durch die hier erhaltenen Kreislaufergebnisse bestätigt. Da nach LÜBKE (79) DHE bei gesunden Versuchspersonen weitgehend wirkungsneutral ist, weist ein im Liegen gemessener pharmakodynamischer Effekt auf eine bestehende pathologische Kreislaufregulation.

Die Pulsfrequenz nahm beim Orthostatiker nach DHE im Liegen signifikant ab ($p < 0,01$), die verstärkte sympathikotone Aktivität wurde adrenolytisch gehemmt (62), das Ruhezeitvolumen gesenkt.

Der deutliche diastolische Blutdruckanstieg ($p < 0,05$) ist auf den vasokonstriktorsch erhöhten peripheren Widerstand zurückzuführen.

DHE ist somit nicht nur in der Orthostase therapeutisch wirksam, sondern normalisiert den Kreislauf des Orthostatikers bereits nachhaltig im Liegen.

Im Vergleich zu anderen Autoren (3, 34, 54, 55, 78, 80, 81, 93, 100, 122, 125), die vor den Orthostase-Testen eine längere Therapie per os mit DHE durchführten, konnte mit den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen bei allen zehn Versuchspersonen eine Besserung der orthostatischen Beschwerden bereits nach intramuskulärer Injektion einer einzigen Ampulle Dihydroergotamin zu 1 ml (entsprechend 1 mg Dihydroergotaminmethansulfonat) signifikant nachgewiesen werden. Damit werden auch wesentliche Angaben von KÜHLMAYER und KLOESS (69) gesichert.

Die Kreislaufstabilisation zeigte sich übereinstimmend mit RECKEL (93) und anderen Autoren (25, 35, 54, 55, 57, 80, 81, 101, 103, 106, 121) bei hochgradigen Fehlregulationen am ausgeprägtesten. Die Wirkung von DHE folgt dabei dem Wilderschen Ausgangswertgesetz (127).

Der positive Einfluß von DHE auf die vielfältigen subjektiven Beschwerden, wie "Schwindel", "Schwarzwerden vor den Augen" (black out), "Schwitzen", den LÜBKE (78) nach Dauertherapie mit Dihydergot registriert hat, zeigte sich auch in dieser Untersuchung.

Die unter Placebo geklagten Mißempfindungen verschwanden nach DHE-Behandlung fast vollständig. Nur bei einem Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Magenbeschwerden auf, die nach den Angaben von ROTHLIN (110) auf DHE zurückgeführt werden können.

5. Methodische Kritik

Bei den elektroencephalographischen Studienbestimmungen müssen die methodischen Grenzen, die Fehlerquellen bei der Interpretation wie auch die Vielfalt individuellen Ausgangsverhaltens berücksichtigt werden.

Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Konstitution oder psychische Belastung, spielen eine wesentliche Rolle und gestalten die Beurteilung des Effekts von Pharmaka beim Menschen erheblich schwieriger als bei Laboratoriums- oder Tierversuchen.

Die Absicht, alle Versuche möglichst unter völlig gleichen Voraussetzungen durchzuführen, ist bei Experimenten dieser Art nicht möglich. Zwar wurden stets gleichbleibende Versuchsbedingungen geschaffen (Zeit, Raum, Geräte),

doch konnten bei den ambulant untersuchten Patienten störende Faktoren, wie vorangegangene Ermüdung oder Stimulation, psychische und physische Labilität (Stress-Situationen, 72, Wettereinflüsse) verständlicherweise nicht gleichgehalten oder gar ausgeschaltet werden. So verändern seelische Einflüsse bioelektrische Hirnaktivitäten und sind nach FIRNBACHER (36) auch für die Labilität des Blutdrucks mit verantwortlich. Ferner ist bei Kreislaufregulationsstörungen das Ergebnis jeder Funktionsprüfung von dem augenblicklichen Zustand (48) des Patienten abhängig. Das auf solche Gegebenheiten zurückzuführende intra- wie interindividuell unterschiedliche Verhalten der Probanden läßt sich trotz Doppelblindversuch nicht nivellieren.

Beim visuellen Auswerten der EEG-Kurven werden die Graphoelemente in ihrem zeitlichen und örtlichen Auftreten im Verlauf der Untersuchung beschrieben. Die Grundlage der Beurteilung ist praktisch ausschließlich empirisch und beruht auf Kenntnissen bestimmter Korrelationen aus einem großen Erfahrungsgut, ergänzt durch das Wissen aus der speziellen Literatur (31). Eine einfache und zugleich vollständige Beschreibung ist unmöglich (66). Daher ist jede Methode qualitativen und subjektiven Fehlern unterworfen. Um diese so gering wie möglich zu halten, wurden sämtliche EEG-Kurven von ein und demselben EEG-erfahrenen Neurologen ausgewertet.

Bei der hier gewählten Methode mit der Angabe einer Stadienbezeichnung für jeweils 40 Sekunden kommen kürzere Schwankungen der Schlaftiefe nicht zur Darstellung (71). Es ist jedoch fraglich, ob speziell bei Orthostatikern mit ihrer "gegensätzlichen Frequenzlabilität", die automatische Analyse (124) Änderungen im Frequenzbereich oder der Häufigkeit bestimmter Wellen statistisch verwertbar erfaßt hätte.

Die für störungsfreie Ableitung des EEG erforderliche Rückenlage und bisweilen auch der lästig empfundene Druck der Nackenrolle und der Elektrodenhaube, bewirken eine Zunahme störender Afferenzen und wirken dem Eintritt von Schlafstadien entgegen (73). Auch die automatische Blutdruckmessung kann zu unspezifischen Bereitschaftsreaktionen und zu einer Störung des spontanen Ablaufs von Vigilanzschwankungen führen.

Deren elektroencephalographischer Ausdruck beim Erwachsenen ist Amplitudenabnahme und Frequenzbeschleunigung. Der sogenannte Grundrhythmus kann weitgehend gehemmt werden. Wesentlich dabei ist das Moment der Überraschung (2). An wiederholte Reize gewöhnt man sich (18). Der Reiz verliert seine Bedeutung und das Überraschungsmoment entfällt. Der Weckreiz durch die regelmäßige Blutdruckmessung verliert also mit zunehmender Ableitungsdauer an Einfluß auf den corticalen Tonus.

Schmerzen, wie an der Injektionsstelle, oder extreme ängstliche Spannung (auch bestimmte Pharmaka, 64), können länger dauernde Veränderungen des EEG bewirken. Aus diesem Grunde konnten zur Beurteilung des pharmakodynamischen Effekts von DHE die EEG-Befunde von zwei Versuchspersonen in den Ergebnissen nicht berücksichtigt werden.

Die Unzweckmäßigkeit einer D o p p e l - Blindversuchsreihe mit d e m s e l b e n Probanden erweist sich durch den Ausfall von Patienten bei dem jeweils zweiten Versuch (ungleiche Verteilung von A- und B-Versuchen mit DHE). Eine strenge Analyse nach dem Doppelblindmuster ist dadurch unmöglich. Die Chance, Gewöhnungseffekte vom Trend pharmakodynamischer Einflüsse im EEG abzugrenzen, geht verloren.

Unberührt bleibt die Aussagekraft der signifikanten Kreislaufergebnisse.

Passiver Körperlagewechsel am Kipptisch wäre theoretisch eine exaktere Versuchsbedingung, da beim Aufstehen die Innervation der Beinmuskulatur kurzfristig die venöse Hämodynamik (93) beeinflusst. Das Dynamische der Kreislaufregulation wird aber auch im Schellong-Test in der wichtigen Übergangsphase ausreichend widergespiegelt. Daher halten verschiedene Autoren (50, 54, 55, 80, 93, 101, 123) den Stehversuch im klinischen Routinebetrieb für ausreichend.

So wie die Kreislaufdysregulationen beim Orthostasesyndrom in der kritischen Initial-Phase nach dem Aufstehen und beim Stehen am deutlichsten auftreten, könnte man auch im EEG die größten Abweichungen von der Norm, soweit überhaupt vorhanden, in diesem Stadium vermuten. Leider liegen keine Steh-EEG-Befunde als Vergleichsbasis vor, auch ist ein Steh-EEG noch ein technisches Problem wegen der durch das Stehen erhöhten Störanfälligkeit.

Auf das Steh-EKG wurde verzichtet, da nach KRUMP weder die elektroencephalographischen Befunde noch die Form der Blutdruckregulation in einer Beziehung zu vorkommenden orthostatischen EKG-Veränderungen stehen und anderen Autoren (80, 86) der Aussagewert eines Steh-EKG zweifelhaft erscheint.

Die Tageszeit der Versuche muß insbesondere bei vergleichenden Untersuchungen ebenfalls beachtet werden. Die Anpassung des Kreislaufs an die aufrechte Körperhaltung scheint einer Tagesperiodik unterworfen zu sein. So konnten ASCHOFF und ASCHOFF (4) zwei Maxima orthostatischer Labilität nachweisen: ein kleines um Mittag und ein größeres um drei Uhr morgens.

Die Ansicht, durch den frühmorgendlichen Untersuchungsbeginn das Stadium größter orthostatischer Labilität (48) erfassen zu können, ist somit fragwürdig. Die

morgendliche Müdigkeit und Unlust der Orthostatiker basiert vermutlich noch auf anderen Faktoren. Inwieweit ungenügende Schlafstiefen oder verminderte Schlafzyklen - durch Verschiebung des Erregungsniveaus in ergotroper Richtung etwa - dafür verantwortlich sind, ließe sich durch ein Nachtschlaf-EEG feststellen.

Die Versuchsergebnisse in einem Durchschnittsbild quantitativ wiederzugeben, stößt auf Schwierigkeiten, da die absolute Höhe der Ausgangs- und Endwerte differiert und der Blutdruckverlauf im Stehen wechselhaft sein kann. Auch brauchen hyper- und hypodiastolisches Verhalten bei ein und demselben Probanden nicht reproduzierbar zu sein (50).

Bei der Summation der Einzelkurven können sich, ähnlich wie bei dem Neutralisationsmechanismus im EKG (KIENLE, zit. nach Heinzler) oder bei der Überlagerung eines Sinus- mit einer Kosinusfunktion, die Meßwerte gegenseitig aufheben.

Werden die nicht verifizierbaren EEG-Befunde den synchron aufgezeichneten signifikanten Kreislaufergebnissen gegenübergestellt, so erscheint das Routine-EEG zur Überprüfung der Wirksamkeit des Pharmakons DHE bei orthostatischen Fehlregulationen nicht nur seines großen zeitlichen und apparativen Aufwandes wegen als weniger geeignet. Den rationelleren Orthostase-, Steh- (68) oder Hocktesten ist eindeutig der Vorrang zu geben.

VIII. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Zwanzig Versuchspersonen wurden als Orthostatiker zur Untersuchung überwiesen. Davon zeigten dreizehn während der Vorversuche orthostatische Kreislaufregulationsstörungen im modifizierten SCHELLONG-Test.

Drei Versuchspersonen klagten über Mißbehagen während der zweiten Untersuchung. Da dies zu unkontrollierbaren Vigilanzänderungen führen kann, wurden die davon betroffenen Befunde in den Ergebnissen nicht berücksichtigt.

2. Von den dreizehn ausgewählten Versuchspersonen hatten zwei geringe Anomalien des EEG. Diese bestanden bei einem 18-jährigen Mädchen aus unregelmäßigen, flüchtigen, bilateralen Theta-Gruppen mit Maximum präzentral und bei einem 21-jährigen Mann aus monomorphen Theta-Serien über den hinteren Schädelregionen (Alpha-Variante).

Von den dreizehn Orthostatikern hatten sechs normale EEG-Kurven, einer Zeichen einer "persistierenden juvenilen Labilität" und sechs Normvarianten oder geringe Labilitätszeichen des EEG.

Diese Verteilung von Normvarianten und Labilitätszeichen läßt eine mögliche Beziehung zum Orthostasesyndrom erwägen.

Das Auftreten der Anomalien zeigte keine Abhängigkeit von der DHE-Medikation.

3. Die Mittelwerte der Vigilanzschwankungen des EEG zeigten bei den zweiten Untersuchungen eine bessere Entspannung vor der Injektion und weisen somit auf eine Gewöhnung an die Untersuchungssituation.

4. Nach Injektionen von Placebo wie DHE i.m. am Oberschenkel, bestand für etwa 10-20 Minuten eine Periode der vermehrten Aufmerksamkeitszuwendung. Ein Unterschied zwischen DHE und Placebo fehlte.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung kam es wieder zu besserer Entspannung mit Übergang in flüchtige Schläfrigkeitsstadien.

Ein pharmakodynamischer Einfluß von DHE auf die Vigilanz ließ sich nicht sichern.

5. Die Häufigkeit der raschen und langsamen Augenbewegungen entsprach der wechselnden Aufmerksamkeitslage und verhielt sich analog zur Schlaftiefe.

6. Die Blutdruckwerte zeigten im Liegen nach der DHE-Injektion ($1 \text{ ml} \hat{=} 1 \text{ mg}$) einen geringen Anstieg des systolischen und einen stärkeren Anstieg des diastolischen Druckes, so daß die Blutdruckamplitude absank.

Dagegen zeigte sich nach der Placebo-Injektion ein Abfall des diastolischen Druckes und damit verbunden eine Zunahme der Blutdruckamplitude.

Die diastolische Druckdifferenz zwischen DHE und Placebo betrug $12,3 \text{ mmHg} = 20,7 \% (p < 0,05)$.

7. Die Herzfrequenz wurde bereits im Liegen durch DHE deutlich verlangsamt (zehn Schläge/Minute).

Nach Placebo war ein Pulsfrequenzanstieg zu verzeichnen (acht Schläge/Minute).

Die mittlere Frequenz nach DHE lag im Liegen mit 16 Schlägen/Minute = $24,2 \%$ signifikant unter dem Placebowert ($p < 0,01$).

8. Die Atemfrequenz korreliert mit der Schlaftiefe; sie nahm mit zunehmender Schlaftiefe ab. Nach DHE war eine ruhigere Atemtätigkeit mit stärkerer Frequenzabnahme zu beobachten.

9. Im Elektroencephalogramm kann der Einfluß der DHE-Injektion von den Gewöhnungseffekten unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht sicher differenziert werden.

10. Beim Stehversuch nach SCHELLONG wurde unter DHE (1 ml $\hat{=}$ 1 mg i.m.) ein ausgeglicheneres Blutdruckverhalten festgestellt. Die Blutdruckamplitude unterschied sich signifikant ($p < 0,01$) von der des Placebo-Versuches, in dem sich ein Trend zur Zentralisation deutlich abzeichnete.

Die Pulscurve verlief nach DHE beim Aufrichten aus waagerechter Lage normgerecht, kehrte während des Stehens jedoch nicht zur Ausgangslage zurück; die Frequenz nahm stetig zu.

Nach Placebo stieg der Puls bereits beim aktiven Lagewechsel zum Stehen unphysiologisch an und kehrte nicht mehr auf Normalwerte zurück.

Die Pulsdifferenz zwischen DHE- und Placebo-Stehversuch war bedeutsam ($p < 0,01$).

VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADRIAN, E.D. and B.H.C. MATTHEWS: The Berger rhythm. Changes from the occipital lobes in man. Brain 57 (1934) 355-385
2. ARFEL-CAPDEVIELLE, G. et H. FISCHGOLD: Variations sur l'EEG du sommeil. Presse méd., Paris 61/60 (1953) 1211-1212
3. ASCHKE, J., G. TRIEB und E. NUSSER: Die dynamische Labilität der Blutdruckregulation und ihre therapeutische Beeinflussung. Münch. med. Wschr. 114 (1972) 97-102
4. ASCHOFF, J. und J. ASCHOFF: Pflügers Arch. ges. Physiol. 1969, 306, 146. Zit. in THULESIUS, O.: Orthostatische Kreislaufstörungen. Therapeutische Mitteilungen in Triangel Bd. 9 Nr. 7 (1970) 258-264
5. ASMUSSEN, E.: Acta physiol. scand. 1943, 5, 31. Zit. in THULESIUS, O.: Orthostatische Kreislaufstörungen. Therapeutische Mitteilungen in Triangel Bd. 9 Nr. 7 (1970) 258-264
6. BACHMANN, K.: Untersuchungen zur sympathikomimetischen Pharmakotherapie abnormer Regelungsvorgänge des Kreislaufs. Z. Kreislaufforsch. 53 (1964) 871
7. BACHMANN, K., N. GRAF und H.-P. HEYNEN: Regulationsstörungen des Kreislaufs und ihre Behandlung mit Dihydroergotamin. Fortschr. Med. 86 (1968) 535

8. BARBEY, K. und
K. BRECHT: Venentonus, Venenkapazität
und ihre Messung. Med. Welt
(1965) 727
9. BARBEY, K. und
P. BARBEY: Die Blutverschiebung in den
unteren Extremitäten bei der
akuten orthostatischen Kreis-
laufbelastung. Med. Welt 17
(1966) 1693-1698
10. BARBEY, K. und
K. CAESAR: Zur Frage der Behandlung or-
thostatischer Frühregulations-
störungen. Med. Welt 17
(1966) 1888
11. BARBEY, K.,
K. BRECHT und
W. KUTSCHA: Die Veränderungen von Tempo-
ralispulsform und Phonokar-
diogramm bei akuter ortho-
statischer Belastung. Med.
Welt 17 (1966) 1824
12. BENTE, D.: The effects of psychotropic
drugs on the EEG in man. Sec.
advanced course in electro-
enceph. Verlag d. Wiener Med.
Akad. (1965) 162-168
13. BERGER, H.: Über das Elektrenkephalogramm
des Menschen. I. Arch. Psy-
chiat. Nervenkr. 87 (1929)
527-570
14. BERGER, H.: Das Elektrenkephalogramm des
Menschen. Nova Acta Leopoldi-
dine 6 (1938) 173-309
15. BLAKE, H.,
R.W. GERHARD and
N. KLEITMAN: Factors influencing brain
potentials during sleep.
J. Neurophysiol., Spring-
field 2 (1939) 48-60

16. BOCK, K.D. und
T. NITZSCHE: Hypotonie. In "Klinik der Gegenwart". Herausgeg. v. BOCK, H.E. und F. HARTMANN, S. E299ff. Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Berlin-Wien, Neufassung 1971
17. BURKHAKT, K. und
H.W. KIRCHHOFF: Zur Beurteilung der orthostatischen Toleranz. Wehrmed. 4 (1966) 371
18. CASPERS, H.,
E. LERCHE und
H. GRÜTER: Adaptationserscheinungen der akustisch ausgelösten Weckreaktion bei Reizung mit definierten Tonimpulsen. Pflügers Arch. Physiol. 267 (1958) 128-141
19. CASPERS, H.: Die Entstehungsmechanismen des EEG (mit Diskussion). In "Klinische Elektrencephalographie". Ed. R. JANZEN, S. 4-38, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)
20. CASPERS, H. und
E. LERCHE: Über die Verwertbarkeit der corticalen Makroaktionspotentiale als Indikator einer corticopetalen Erregungsleitung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270 (1959) 8
21. CASPERS, H. und
E.-J. SPECKMANN: Postsynaptische Potentiale einzelner Neurone und ihre Beziehung zum EEG. Z. EEG-EMG 1 (1970) 55-65
22. COOPER, K.H.: Bewegungstraining. Praktische Anleitung zur Steigerung der Leistungsfähigkeit. Fischer Bücherei, Frankfurt/M. 1970

23. DAVIS, H.,
P.A. DAVIS,
A.L. LOOMIS,
E. HARVEY and
G. HOBART: Human brain potentials during the onset of sleep. J. Neurophysiol. 1 (1938) 24-38
24. DELIUS, L.: Hypotone Zustände und ihre Therapie. Therapiewoche 10 (1960) 390
25. DELIUS, L.,
D. HAMMERSCHMIDT
und F. ODENTHAL: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die kreislaufdynamischen Wirkungen der hydrierten Mutterkornalkaloide. Klin. Wschr. 27 (1949) 33
26. DELIUS, L.,
D. HAMMERSCHMIDT
und F. ODENTHAL: Über die Behandlung nervöser Herz- und Kreislaufstörungen mit Dihydroergotamin. Z. Kreisl.-Forsch. 39 (1950) 664
27. DEMENT, W. and
N. KLEITMAN: The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. J. exp. Psychol. 138 (1943) 148-283
28. DEMENT, W. and
N. KLEITMAN: Dyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. EEG clin. Neurophysiol. 9 (1957) 673-690
29. DIRSCHERL, T.: Bestimmung des Wachheitsgrades nach Placebo. Inaugural-Dissertation, München 1971
30. DUESBURG, R. und
W. SCHROEDER: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Hirzel-Verlag, Leipzig 1944

31. DUMERMUTH, G.: Elektroencephalographie im Kindesalter. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
32. ECHT, M.,
L. LANGE,
J. DÜWELING und
F. KAPTEINA: Untersuchungen der Wirkungen von Noradrenalin, Dihydroergotamin, N-Phenylephrin, Raubasin und Roßkastanienextrakt auf den venösen Gefäßtonus am Menschen. Zit. in LÜBKE, K.O.: Orthostatische Dysregulationen. Therapiewoche 22, 36, 2935 (1972)
33. FELIX, R. und
B. LOUVEN: Zur Vasoaktivität von Dihydroergotamin. Phlebographische Untersuchungen. Fortschr. Med. 90 (1972) 757-760
34. FIEGEL, G.,
R. BARGHEER und
D. KUKWA: Regulative Eigenschaften des Dihydroergotamins auf den hypotonen Formenkreis. Ärztl. Praxis 16 (1964) 934
35. FINKE, J. und
H. TURINA: Dihydroergot-Effekt bei orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen. Stehversuche mit Registrierung des Ophthalmodynamogramms (=ODS). Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 1703
36. FIRNBACHER, E.: Klinische Studien über arteriellen Hochdruck und seine therapeutische Beeinflussbarkeit. Dtsch. Arch. klin. Med. 161 (1928) Bd. H. 1/2
37. FISCHGOLD, H. und
C. DREYFUS-BRISAC: Das Elektroenzephalogramm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

38. FISCHGOLD, H. and
B.A. SCHWARTZ: A clinical electroencephalo-
graphic and polygraphic study
of sleep in the human adult.
In "The nature of sleep", a
Ciba foundation symposium.
Herausgeg. v. G.E.W. WOLSTEN-
HOLME and M. O'CONNOR, J.A.
Churchill Ltd., London (1961)
39. FRITSCHKE, H. und
J. FRITSCHKE: Hirnstrombild und vegetative
Regulationsstörungen im Kin-
desalter. Mschr. Kinderheilk.
105 (1957) 296-301
40. GADERMANN, E.: Die Abhängigkeit der Kreis-
laufwirkung verschiedener
Phenothiazinderivate vom An-
griffspunkt und der vegeta-
tiven Ausgangslage. Klin.
Wschr. 34 (1956) 311
41. GARSCHKE, R.: Elektroencephalographie. In
BROCK, J.: Biologische Daten
für den Kinderarzt, Bd. II.
Springer-Verlag, Berlin 1954
42. GAUER, O.H. und
H.J. HENRY: Beitrag zur Homöostase des
extraarteriellen Kreislaufs.
Klin. Wschr. 34 (1956) 356
43. GAUER, O.H.: In LANDOIS-ROSEMANN, Lehr-
buch der Physiologie des
Menschen. Urban und Schwarzen-
berg Verlag, München-Berlin
1960, S. 65
44. GIBBS, F.A.: Atlas of electroencephalo-
graphy. Addison-Wesley Press.
Inc. Band I 1950, Band II 1952.
Cambridge, Mass. Band III 1964,
Reading, Mass.
45. GIBBS, F.A. und
E.L. GIBBS: Elektroencephalographie.
Gustav Fischer Verlag, Stutt-
gart 1971

46. GOLENHOFEN, K.,
H. HENSEL und
G. HILDEBRANDT: Durchblutungsmessung mit
Wärmeleitelementen in For-
schung und Klinik. Georg
Thieme Verlag, Stuttgart 1963
47. GOSSET, W.S.: "Student's" collected papers.
Herausgeg. v. E.S. PEARSON und
J. WISHART (Cambridge 1942)
48. GROSSE-BROCKHOFF, Fr.
und S. EFFERT: Herz- und Gefäßkrankheiten. In
DENNING: Lehrbuch der Inneren
Medizin. 7. Aufl. Georg Thieme
Verlag, Stuttgart 1966
49. HAMMERSCHMIDT, D.
und F. ODENTHAL: Über die Wirkung der hydrier-
ten Mutterkornalkaloide auf
den arteriellen und venösen
Blutdruck. Z. Kreisl.-Forsch.
39 (1950) 150
50. HECK, J.: Dihydroergotamin bei ortho-
statischer Dysregulation.
Med. Klin. 66 (1971) 601-604
51. HOCHREIN, M. und
I. SCHLEICHER: Diagnostik und Therapie der
Blutdruckanomalien. In "Klinik
der Gegenwart". Herausgeg. v.
BOCK, H.E. und K. HARTMANN.
Urban und Schwarzenberg Verlag,
München-Berlin-Wien
52. HOFSTÄTTER, P.R.
und D. WENDT: Quantitative Methoden der
Psychologie. 3. Aufl. Johann
Ambrosius Barth Verlag,
München 1967
53. HUEP, W.W. und
E.F. GERSMEYER: Hypotone Regulationsstörungen
des Kreislaufs. Med. Klin. 64
(1969) 2009
54. HUSMANN, F.: Sympathikomimetika oder vaso-
tonisierende Sympathicolytica
zur Therapie des Orthostase-
syndroms. Med. Klin. 61 (1966)
379-382

55. HUSMANN, F.: Neue Gesichtspunkte zur Behandlung der Hypotonie und orthostatischer Störungen. *Ärztl. Praxis* 18 (1966) 2645-2649
56. HUSMANN, F.,
W. GROSS und
P. SUCHAN: Therapie der bei Hypertoniebehandlung auftretenden orthostatischen Dysregulation. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 73 (1967) 607
57. IMFELD, I.P.: Erste klinische Erfahrungen mit Dihydroergotamin (DHE 45). *Schweiz. med. Wschr.* 99 (1969) 1263
58. JANZEN, R.: Hirnbioelektrische Untersuchungen über den physiologischen Schlaf und den Schlafanfall bei Kranken mit genuiner Narkolepsie. *Dtsch. Z. Nervenheilkunde* 149 (1939) 93-106
59. JANZEN, R. und
A.E. KORNMÜLLER: Hirnbioelektrische Erscheinungen bei Änderungen der Bewußtseinslage. *Dtsch. Zschr. Nervenheilkunde* 149 (1939) 74-92
60. JASPER, H.: The ten twenty electrode system of the international federation. *EEG Clin. Neurophysiol.* 10 (1958) 371-375
61. JOVANOVIĆ, U.J.: Schlafforschung und ihre klinischen Aspekte. *Nervenarzt* 41 (1970) 5
62. JUCHEMS, R.,
H. VETTER und
W. GROSS: Zentrale Hämodynamik des orthostatischen Syndroms. *Z. Kreisl.-Forsch.* 12 (1968) 1198-1204

63. JUNG, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In Handbuch der Inneren Medizin, Band V/1. Springer-Verlag, Berlin 1953, S. 1206-1420
64. KAJTOR, F. and St. SZARA: Elektroencephalographic changes induced by Dymethyl-Tryptamine in normal adults. Confinia neurol. 19/1 (1959) 52-61
65. KORNMÜLLER, A.E.: Klinische Elektroenzephalographie. Lehmann-Verlag, München 1944
66. KOZHEVNIKOV, V.A.: Some methods of automatic measurement of the electroencephalogram. EEG Clin. Neurophysiol. 10 (1958) 269-278
67. KRUMP, J.E., K. MECHELKE, W. GERARDY und H. KUHN: Über die Änderungen der hirnelektrischen Aktivität bei Patienten mit dynamisch-labiler Blutdruckregelung. Dtsch. Arch. klin. Med., 203 (1956) 559-598
68. KÜCHMEISTER, H.: Klinische Funktionsdiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956
69. KÜHLMAYER, R. und J. KLOESS: Die Wirkung von Dihydroergotamin auf die orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen des postoperativen Verlaufes. Wien. med. Wschr. 120 (1970) 422-425
70. KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966

71. KUGLER, J.: Probleme der elektroencephalographischen Schlafdeskription. In "Der Schlaf", S. 31ff. Ed. U.J. JOVANOVIĆ, Barth-Verlag, München 1969
72. KUGLER, J.: Schlaf-Wach-Rhythmik. Ihre Störungen, Grundlagen und Behandlungsmöglichkeiten. Schriftenr. Bayer. Landesapothekerkammer 3 (1972) 3-14
73. KUGLER, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. Med. Monatsspiegel Merck 6 (1973) 141-145
74. LANGE, L. und M. ECHT: Vergleichende Untersuchungen über venentonisierende Pharmaka. Fortschr. Med. 90 (1972) 1161-1164
75. LAUB, M.C.: Muskuläre Aktivität und EEG im Nachtschlaf. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, in Vorbereitung 1973
76. LOOMIS, A.L., E. HARVEY and G. HOBART: Cerebral states during sleep, as studied by brain potentials. J. Experim. Psychol. 28 (1937) 2
77. LOOMIS, A.L., E.N. HARVEY and G.A. HOBART: III. Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. J. Neurophysiol. Springfield 1 (1938) 413-430
78. LÜBKE, K.O.: Orthostatische Dysregulationen. Therapiewoche 22, 36 2935 (1972)

79. LÜBKE, K.O.: Der Einfluß von Dihydroergotamin auf Herzfrequenz, Blutdruck und Hautdurchblutung während orthostatischer Belastung. Herz/Kreisl. 4, 2 (1972) 52-55
80. LÜTHY, E.: Die orthostatischen Kreislaufstörungen. Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 434-438
81. MAHR, H. und W. RÜTTGERS: Funktionelle Therapie der hypotonen Kreislaufstörungen. Erfahrungen mit Dihydroergotamin. Münch. med. Wschr. 109 (1967) 1188-1191
82. MCPHEETERS, H.D. and J.K. ANDERSON: Injection treatment of varicose veins and haemorrhoids. Philadelphia 1964
83. MECHELKE, K.: Orthostatische Kreislaufänderungen bei Personen mit nervösen Herz- und Kreislaufstörungen. Z. klin. Med. 150 (1953) 551
84. MECHELKE, K. und P. CHRISTIAN: Vegetative Herz- und Kreislaufstörungen. In v. BERGMANN, G., W. FREY, H. SCHWIEGK: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. IX., S. 704-924. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
85. MELLANDER, S. and I. NORDENFELT: Comparative effects of Dihydroergotamine and Noradrenaline on resistance exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. Clin. Sci. 39 (1970) 183
86. MICHEL, D.: Orthostatische Kreislaufbelastung und -insuffizienz. Internist 3 (1962) 516

87. NORDENFELT, I. und
S. MELLANDER: Acta med. Scand. 191 (1972)
115. Zit. in LÜBKE, K.O.:
Orthostatische Dysregulationen.
Therapiewoche 22, 36, 2935
(1972)
88. PARR, F.: Zur Pathophysiologie und
Klinik der orthostatischen
Kreislaufstörungen. Arch.
Kreisl.-Forsch. 25 (1957) 101
89. PARR, F.: Hypotonie. In HEINTZ, R.,
H. LOSSE: Arterielle Hyper-
tonie, Stuttgart 1969
90. PASSOUANT, P.: Séméiologie électroencéphalo-
graphique du sommeil normal
et pathologique. Rev. Neurol.
83 (1950) 545
91. PETSCHKE, H.: Principles and methods under-
lying the interpretation of
the EEG. Adv. Course in Elec-
troencephalography, Marseille
1961. Symposium on Dendrites.
Electroenceph. clin. Neurophy-
siol. Suppl. 10 (1958)
92. RECHTSCHAFFEN and KALES: A manual of standardized ter-
minology, technics and scoring
systems of sleep stages of hu-
man subjects. NIH Publication
204 (1968)
93. RECKEL, K.: Zur Behandlung pharmakogen
bedingter orthostatischer
Kreislaufdysregulationen. Ther.
d. Gegenw. 109 (1970) 694-704
94. REICHEL, H. und
A. BLEICHERT: Leitfaden der Physiologie des
Menschen. 3. Aufl. Ferdinand
Enke Verlag, Stuttgart 1966

95. REIN, H. und
M. SCHNEIDER: Physiologie des Menschen.
15. Aufl. Springer-Verlag,
Berlin 1966
96. RIECKERT, H. und
P. PAUSCHINGER: Die Beeinflussung des periphe-
ren Venentonus durch Dihyder-
got. Ärztl. Forsch. 21 (1967)
99-101
97. RIECKERT, H.: Die Hämodynamik des venösen
Rückflusses aus der unteren
Extremität. Arch. f. Kreisl.-
Forsch. 62 (1970) 293-318
98. RIECKERT, H.: Primäre Therapieziele bei der
hypotonen Fehlregulation.
Fortschr. Med. 89 (1971)
173-176
99. RIECKERT, H.: Orthostasesyndrom. Physiolo-
gie und Pathophysiologie.
Sandoz AG (1972)
100. RIEGER, P. und
E. SLANY: Zur Wirkung von Dihydroergo-
tamin bei Patienten mit
orthostatischer Dystonie.
Wien. med. Wschr. 120 (1970)
338-344
101. ROSMANITZ, I.,
J. ROSMANITZ
und H. BREHM: Klinisch experimentelle Stu-
die zur Kreislaufwirkung des
Dihydergot beim Orthostase-
syndrom. Med. Welt 15 (1964)
2618-2625
102. ROTH, B.: Narkolepsie und Hypersomnie
vom Standpunkt der Physiologie
des Schlafes. VEB-Verlag Volk
und Gesundh., Berlin 1962
103. ROTHLIN, E. und
J. BRÜGGER: Quantitative Untersuchungen
der sympathikolytischen Wir-
kung genuiner Mutterkornalka-
loide und derer Dihydroderi-
vate am isolierten Uterus des
Kaninchens. Helv. Physiol.
Acta 3 (1945) 519-535

104. ROTHLIN, E.: Über die adrenergischen Funktionen am Herz und an Gefäßen. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. Vol. 1 (fasc. 3) (1945)
105. ROTHLIN, E.: Zur Pharmakologie des Sympathicolyticums Dihydroergotamin (DHE 45). Schweiz. med. Wschr. 76 (1946) 1254
106. ROTHLIN, E.: The pharmacology of the natural and dihydrogenerated alcaloids of ergot. 17. Bull. Schweiz Akad. med. Wiss. 2, 4 (1946/47) 249
107. ROTHLIN, E.: Über das Schicksal der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide im Organismus. Schweiz. med. Wschr. 77 (1947) 1161
108. ROTHLIN, E.: Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide. Separatum Experientia Vol. V/2 (1949) 78
109. ROTHLIN, E.: Structure fonctionnelle du système neurovégétatif et points d'attaque des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Actualités pharmacologiques publiées sous la direction du Pr. René Hazard, sixième série (1953), Masson et Cie., Editeurs
110. ROTHLIN, E.,
H. KONZETT and
A. CERLETTI: The antagonism of ergot alkaloids towards the inhibitory response of the isolated rabbit intestine to epinephrine and norepinephrine. J. Pharma. exp. Therap. 112 (1954)

111. SCHELLONG, F.: Regulationsprüfung des Kreislaufs. Funktionelle Differentialdiagnose von Herz- und Gefäßerkrankungen. Bearb. von B. LÜDERITZ. 2. Aufl. D. Steinkopff, Darmstadt 1954
112. SCHIMERT, F. und H. ZICKGRAF: Zur Therapie der Angina pectoris mit dihydrierten Mutterkornalkaloiden. Klin. Wschr. 27 (1945) 59
113. SCHMIDT-VOIGT, J.: Differentialdiagnose und Differentialtherapie der Hyper- und Hypotonie (I). Mkurse ärztl. Fortbild. 9 (1968) 472-478
114. SCHMIDT-VOIGT, J.: Der orthostatische Symptomkomplex. Mkurse ärztl. Fortbild. (1968) 672
115. SIEDECK, H.: Die Bedeutung der orthostatischen Kreislaufstörungen. Wien. med. Wschr. 119 (1969) 411-415
116. SIEGENTHALER, W. und U. VERAGUT: In Klinische Pathophysiologie. Herausgeg. v. W. SIEGENTHALER. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970
117. SJÖSTRAND, T.: Volume and distribution of blood. Physiol. Rev. 33 (1953) 202
118. SOLFRANK, G.H.: Spontane Vigilanzschwankungen im EEG des Menschen bei Tage. Inaugural-Dissertation, München 1971
119. SPITZBARTH, H., H. BAUER und H. WEYLAND: Der Kreislauf im Phenothiazin-Schlaf. Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 406

120. STÖRMER, A.:
Therapiewoche 2 (1951/52)
121. Zit. in HUSMANN, F.:
Sympathikomimetika oder vaso-
tonisierende Sympathicolytica
zur Therapie des Orthostase-
syndroms? Med. Klin. 61 (1966)
379-382
121. STOLL, A. und
A. HOFMANN:
Die Dihydroderivate der na-
türlichen linksdrehenden
Mutterkornalkaloide. Helv.
chim. Acta 26 (1943) 2070
122. SUCHAN, P. und
F. HUSMANN:
Orthostatische Dysregula-
tion bei Hypertonikern.
Münch. med. Wschr. 109 (1967)
176-180
123. THULESIUS, O.:
Orthostatische Kreislaufstö-
rungen. Therapeutische Mit-
teilungen in Triangel Bd. 9
Nr. 7 (1970) 258-264
124. TÖNNIES, J.F.:
EEG-Kurven-Analysator mit
Erfassung der Zeitintervalle
zwischen gleichen Potential-
niveaus. Pflügers Arch.
Physiol. 268 (1958/59) 70
125. TOFFLER, E.:
Das orthostatische Syndrom.
Seine Behandlung mit Dihyde-
rot. Schweiz. Rundschau Med.
(Praxis) 61, 13 (1972) 413-417
126. VENZMER, G.:
Verkannte Kreislaufstörungen
bei Kindern und Jugendlichen.
Neuform Kurier 8 (1973) 8
127. WILDER, J.:
Das "Ausgangswert-Gesetz" ein
unbeachtetes biologisches Ge-
setz und seine Bedeutung für
Forschung und Praxis. Z. Neu-
rol. Psychiatr. 137 (1931) 317

128. WOLLHEIM, E.
und J. MOELLER: Hypotonie. In v. BERGMANN, G.,
W. FREY, H. SCHWIEGK: Hand-
buch der Inneren Medizin, Bd.
IX/5, S. 777. Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg
1960
129. WRIGHT, S.: Applied physiology. 11th
Edition, Oxford University
Press, London 1966

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas, das Auswerten der EEG-Kurven und für seine wertvollen Ratschläge und Anleitungen bei der Ausführung dieser Arbeit.

Besonders herzlich danke ich Frau M. Laub für ihre engagierte und stets freundliche Hilfe bei der Überwindung technischer Schwierigkeiten.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der
S A N D O Z A G Nürnberg durchgeführt.

LEBENS LAUF

Am 5. April 1944 wurde ich in Insterburg als Sohn des Oberstleutnant a.D. Gerhard Ulbert und seiner Ehefrau Rothraut geb. Gobat geboren.

Nach 4 Grundschuljahren in Arolsen besuchte ich das dortige Christian-Rauch-Gymnasium, wechselte 1958 auf die Gisela-Oberrealschule in München und legte 1964 am Rupprecht-Gymnasium in München mein Abitur ab.

Nach Ableistung meiner Wehrpflicht begann ich mit dem Wintersemester 1965/66 das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Das Staatsexamen bestand ich nach 11 Semestern am 18. August 1971 in München.

Seit Februar 1973 besitze ich die Approbation als Arzt.

